

Prävention

mikro- und makroangiopathischer Veränderungen bei
Diabetes

- es ist nie zu spät -
oder

nie zu früh - aber meist zu spät

Prof. Dr. R. Mies

rechter Arm von Chromosom 3

X-Chromosom

Chromosom 4



normale Mitose

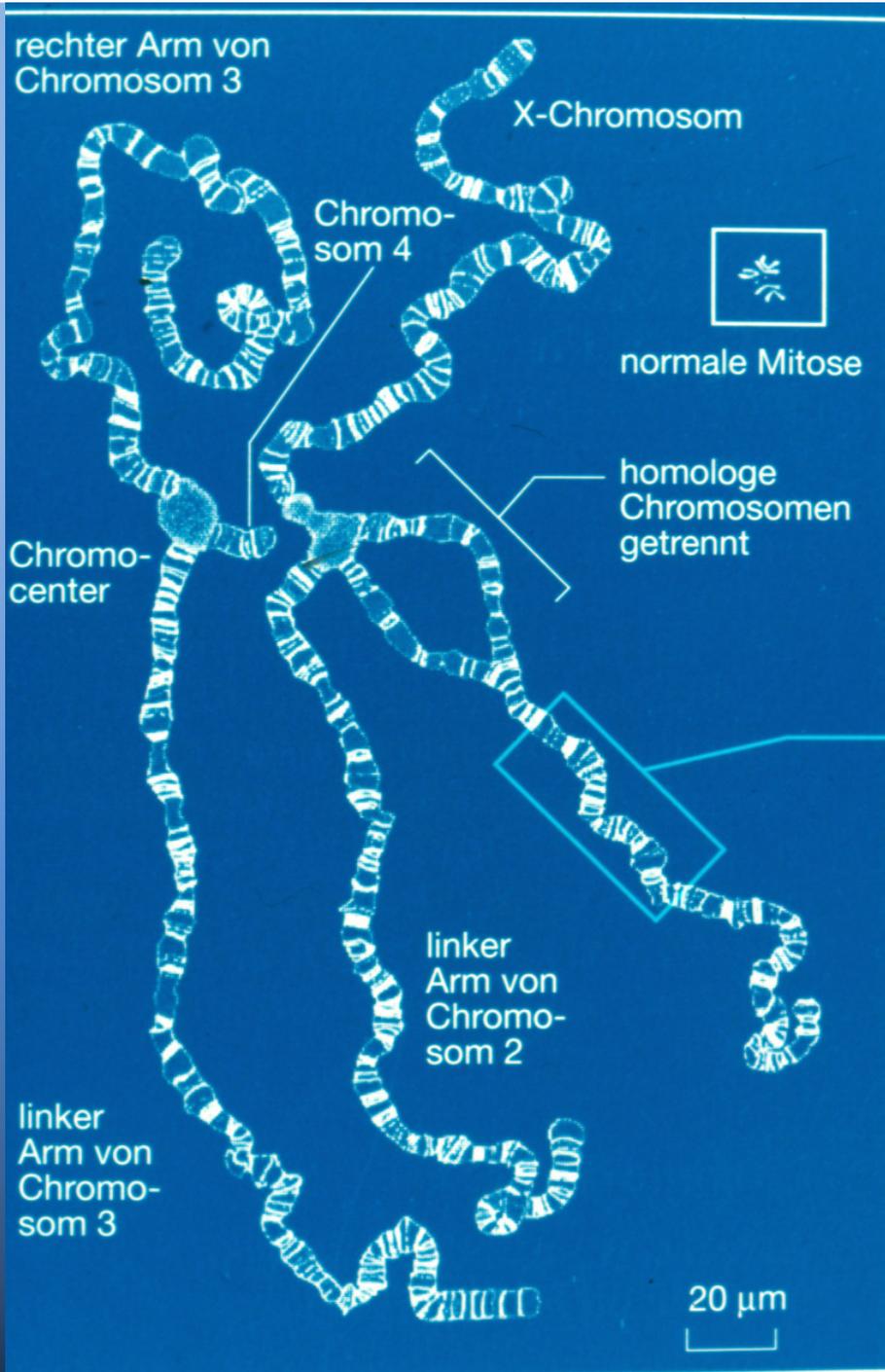
homologe Chromosomen getrennt

Chromocenter

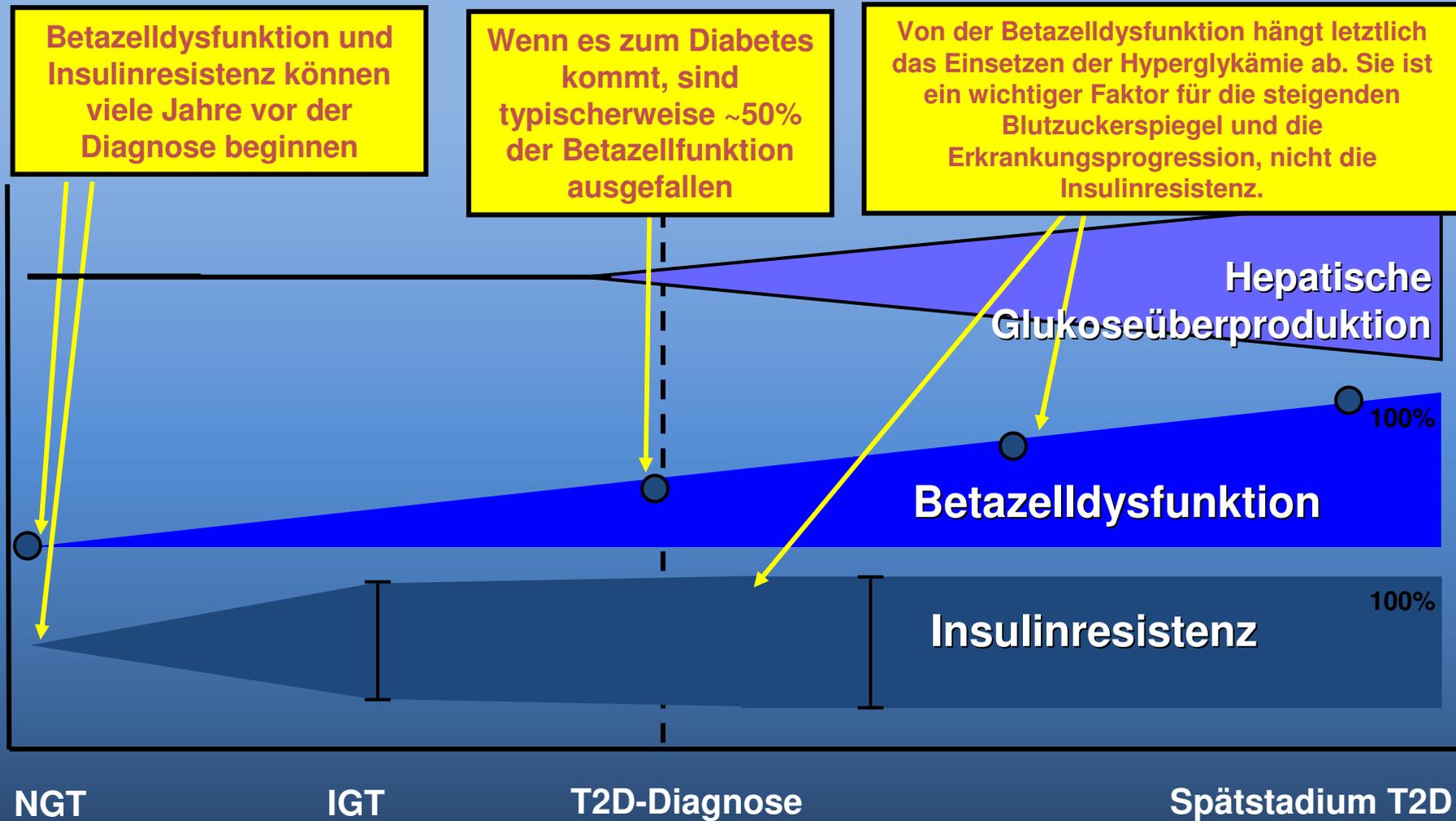
linker Arm von Chromosom 2

linker Arm von Chromosom 3

20 µm



Relativer Anteil der pathophysiologischen Faktoren im zeitlichen Verlauf



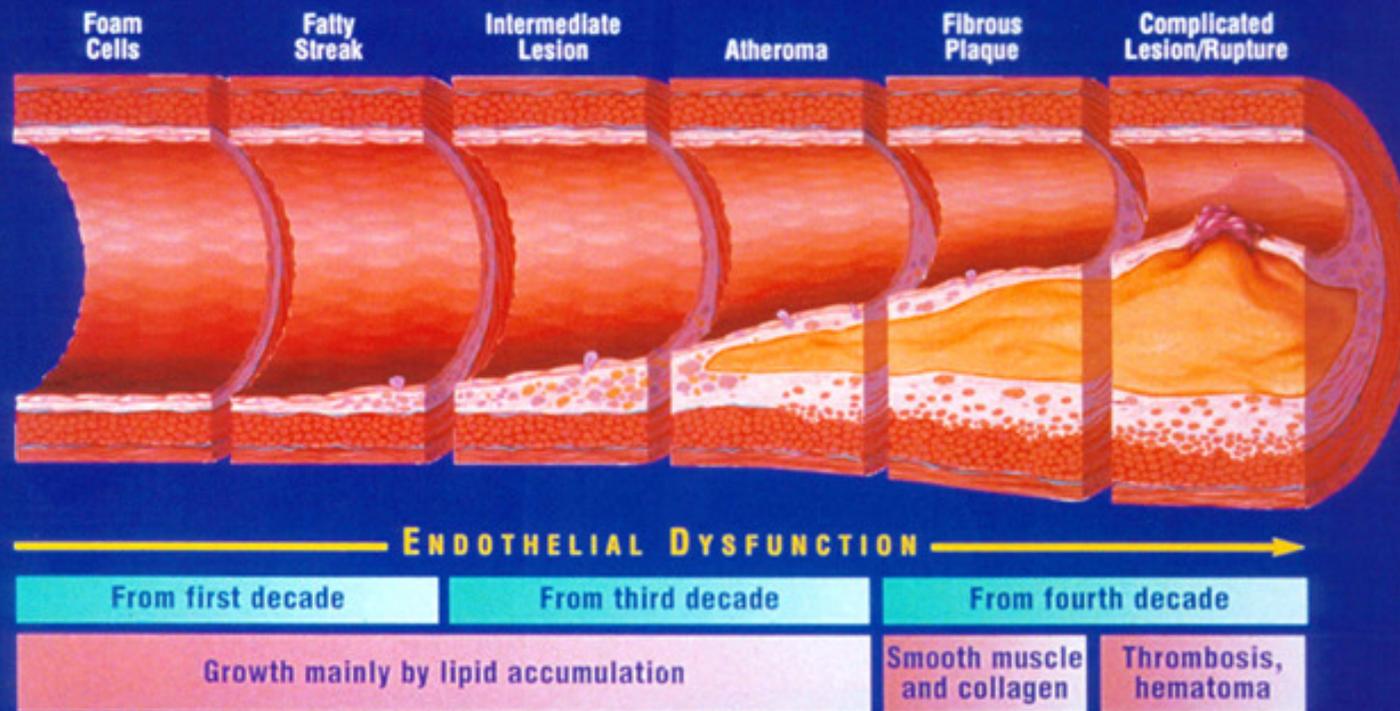
NGT = Normale Glukosetoleranz, IGT = Impaired glucose tolerance (eingeschränkte Glukosetoleranz), T2D = Typ-2-Diabetes
 Bell D. *Treat Endocrinol* 2006; 5:131-137; Butler AE et al. *Diabetes* 2003;52:102-110; Del Prato S und Marchetti P. *Diabetes Tech Therp* 2004;6:719-731
 Gastaldelli A et al. *Diabetologia* 2004;47:31-39; Mitrakou A et al. *N Engl J Med* 1992; 326:22-29; Halter JB et al. *Am J Med* 1985;79S2B:6-12



Entwicklung der Arteriosklerose



Atherosclerosis Timeline



Adapted from Sary HC et al. *Circulation*. 1995;92:1355-1374.



Diagnostik der koronaren Atherosklerose



**Nicht invasive
Techniken**

EKG

Echo

Szintigraphie

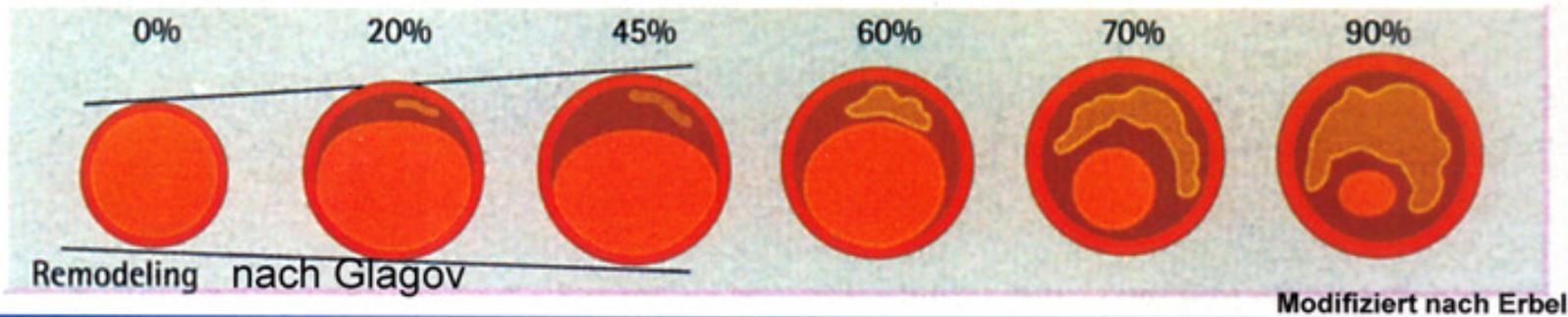
PET

Elektronenstrahltomographie

**Invasive
Techniken**

Intrakoronarer Ultraschall

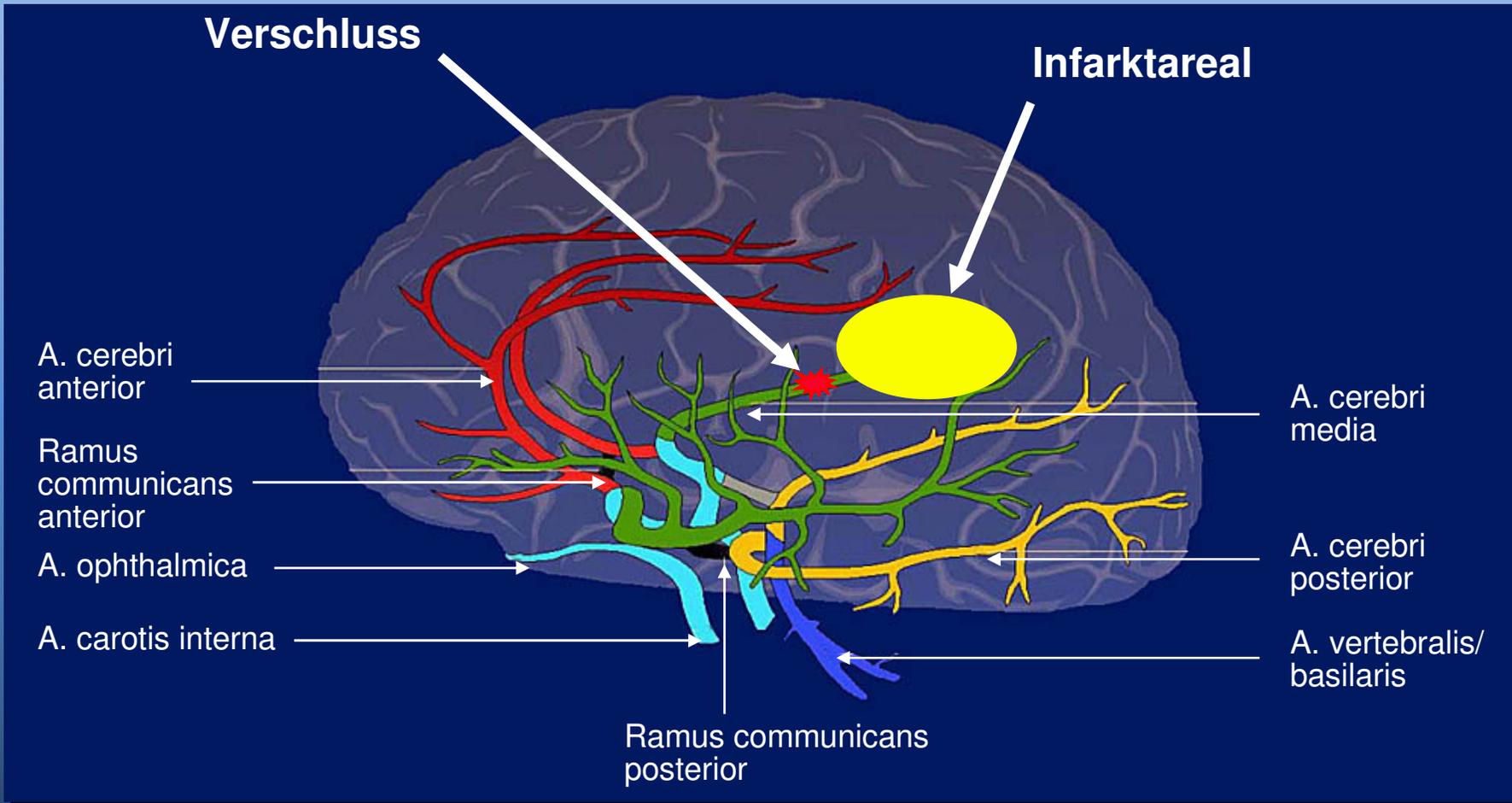
Koronarangiographie

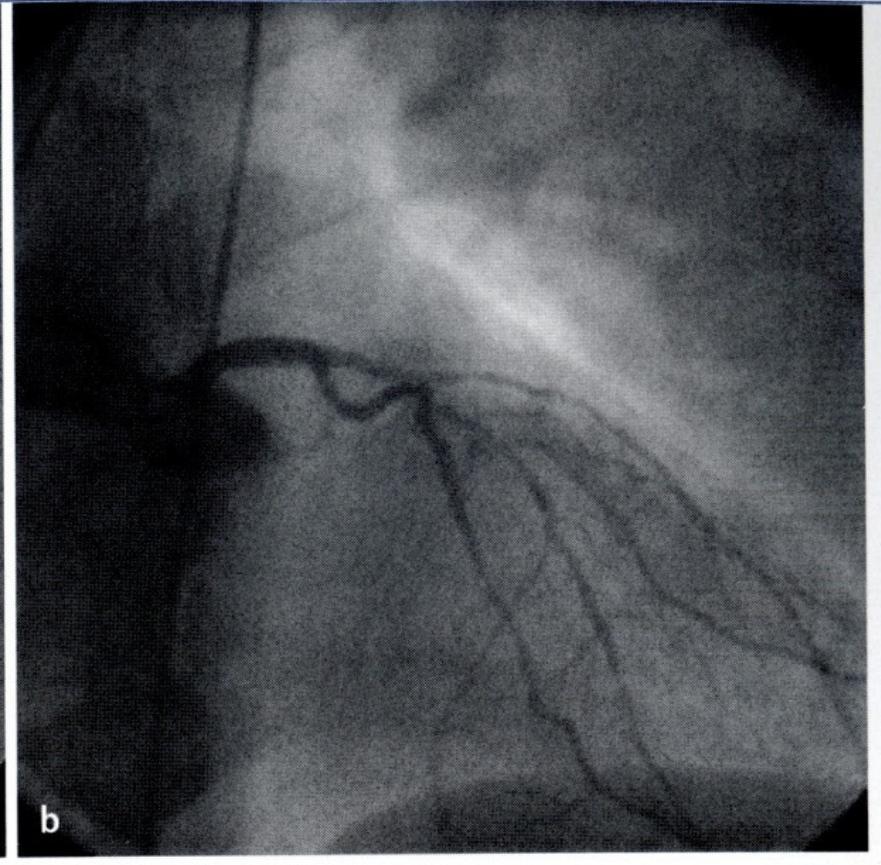
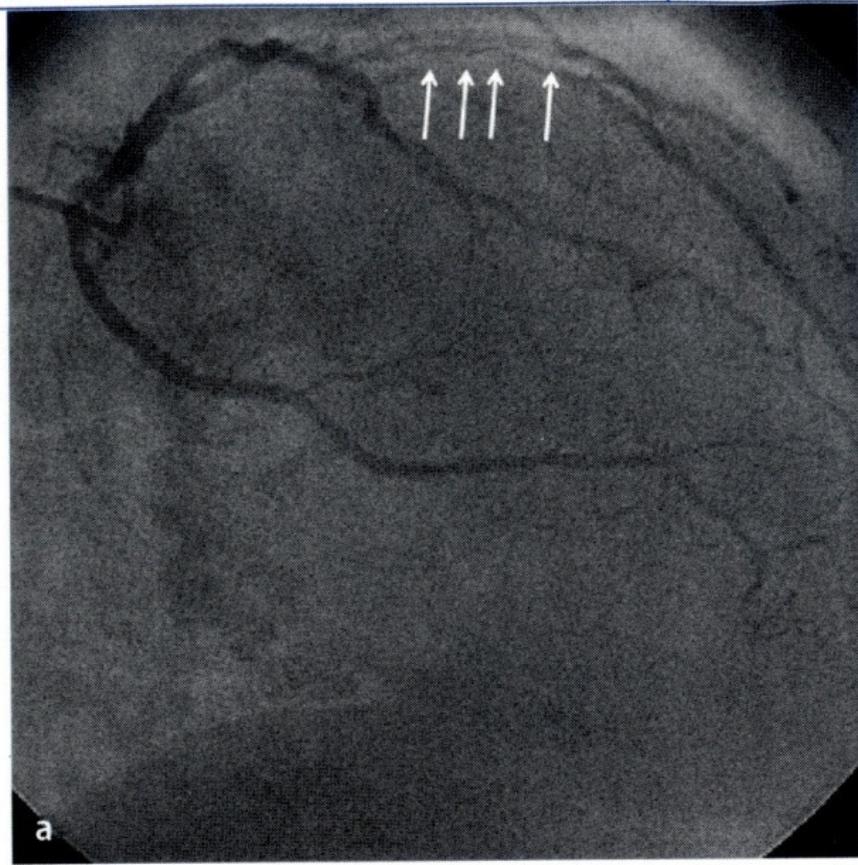


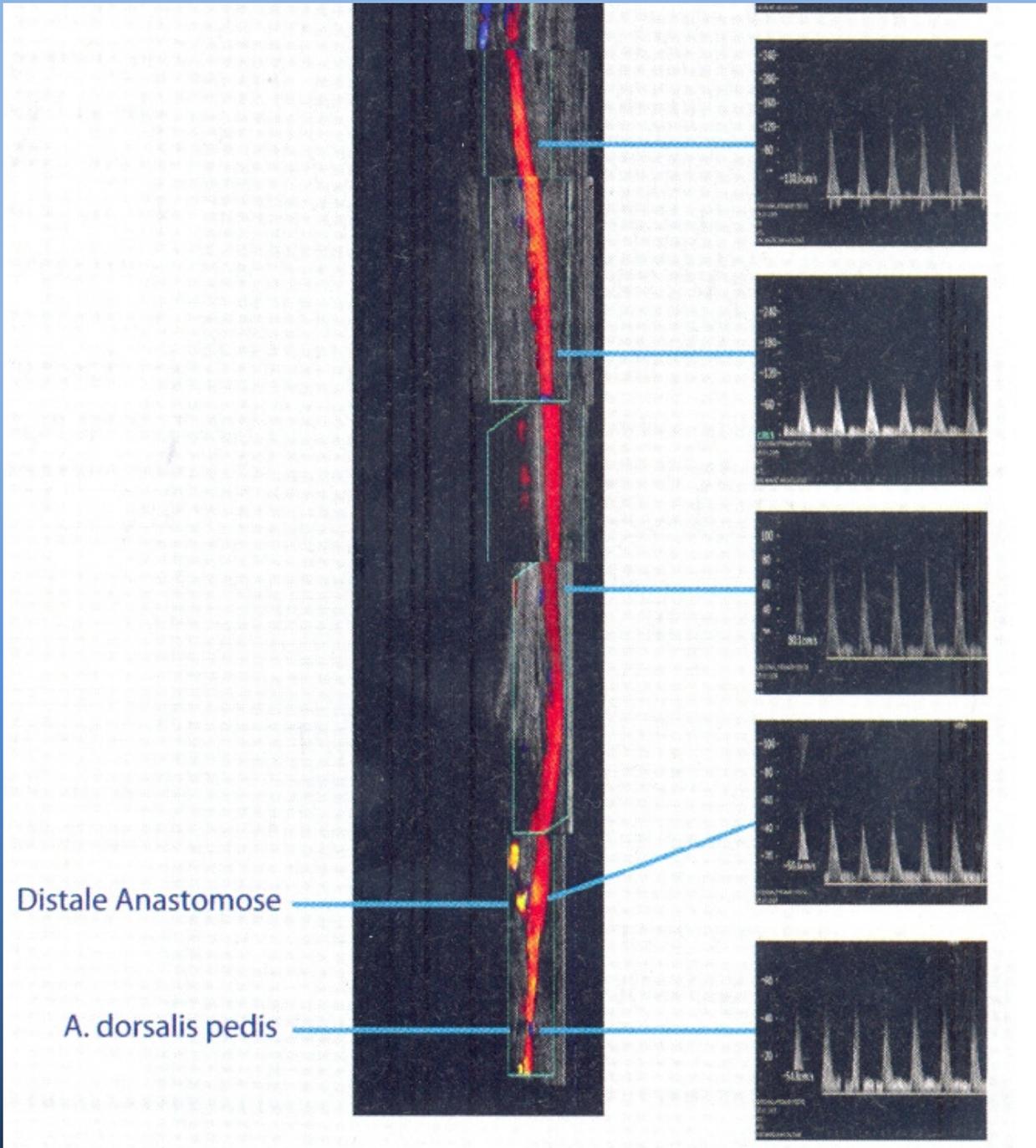
Relative Risiken für Komplikationen im Vergleich Diabetiker – Nichtdiabetiker

Komplikationen	Relatives Risiko
Myokardinfarkt	Männer: 3,7 Frauen: 5,9
Herz-Kreislauf-Tod	
-Diagnose vor dem 30. Lebensjahr	9,1
-Diagnose nach dem 30. Lebensjahr	2,3
Apoplex	2-4
Erblindung	5,2
Niereninsuffizienz bei Männern	12,7
Amputationen der unteren Extremitäten	22,2-45
Fußulzera	vielfach

Hirnfarkt – Die großen Hirnarterien









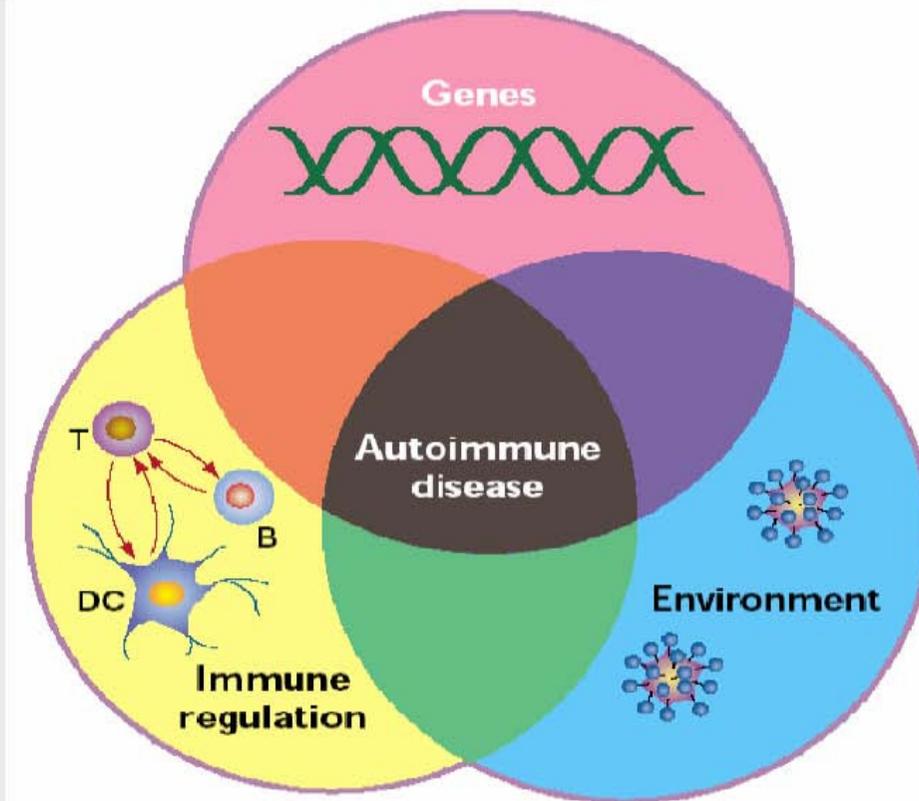
a

Aetiologie und Pathogenese

- 1. Immungenetische Faktoren**
- 2. Autoantikörper und T-Lymphozyten**
- 3. Bedeutung von Umweltfaktoren**
- 4. Natürlicher Verlauf des Typ 1 Diabetes**

Autoimmunerkrankungen: Genetik, Lebensbedingungen und Immunantwort

Ermann et al., Nat Immunol 2001



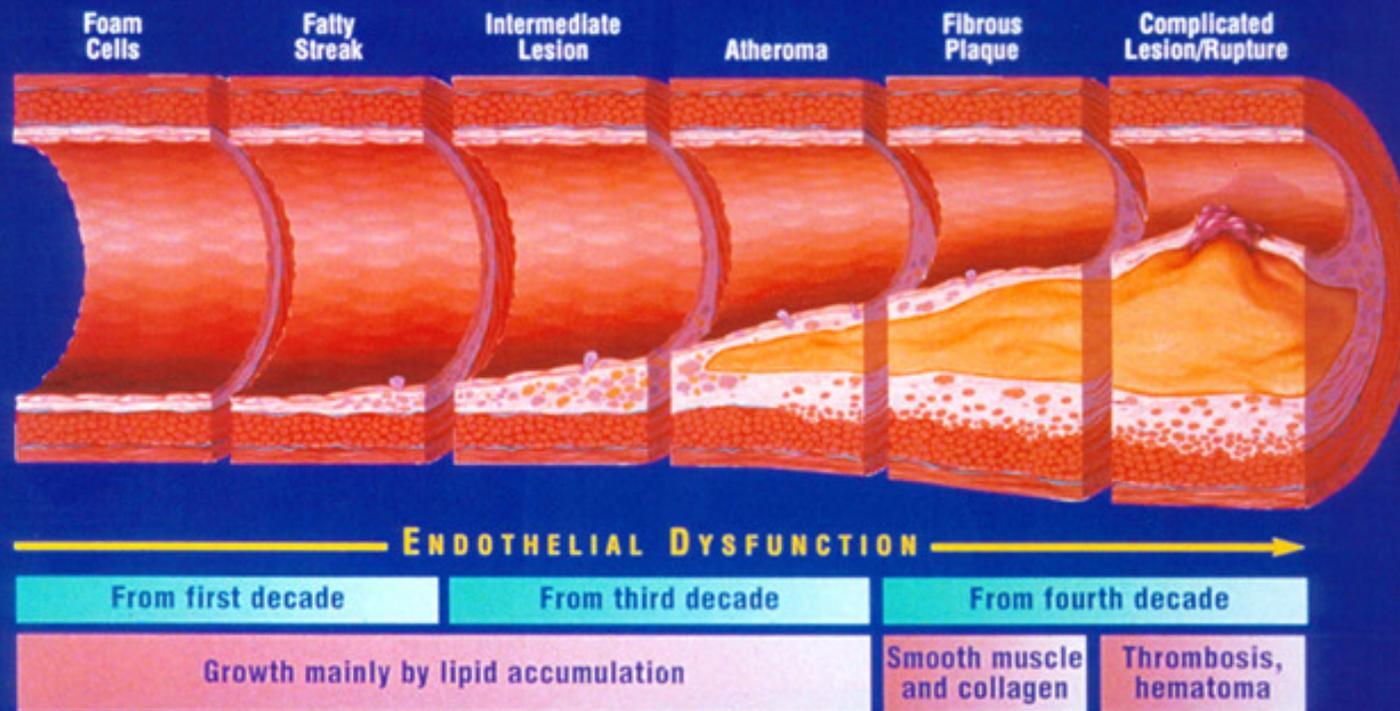




Entwicklung der Arteriosklerose



Atherosclerosis Timeline



Adapted from Sary HC et al. *Circulation*. 1995;92:1355-1374.



Pathogenese der Artherosklerose bei Typ 2 Diabetikern

Traditionelle Risikofaktoren

Glukose

Nüchtern-Bz
Pp-Bz
HbA_{1c}
Hypo's

Hypertonie

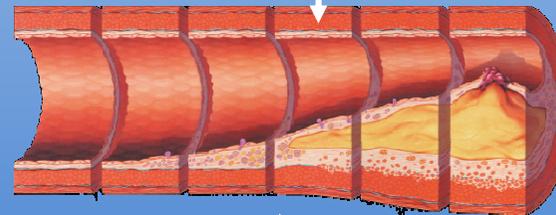
RR

Nephropathie

Albuminurie

Dyslipidämie

LDL (ox LDL)
HDL
Triglyzeride



Atherosklerose

Pathogenese der Arteriosklerose

Insulinresistenz

HOMA
Leptin
Adiponektin
etc.

Betazellstörung

Insulin
Intaktes Proinsulin
Glukagon

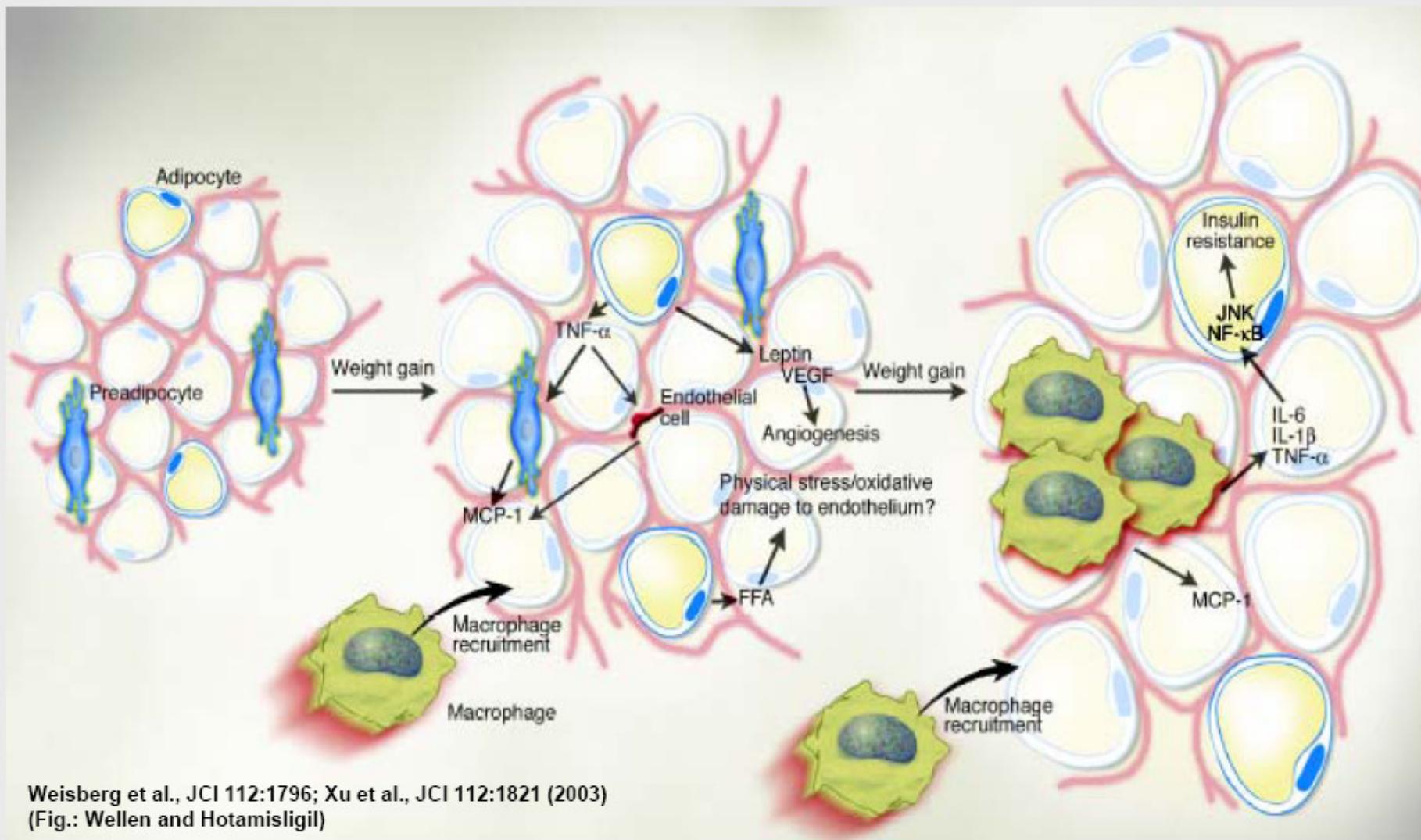
Endothelzelle

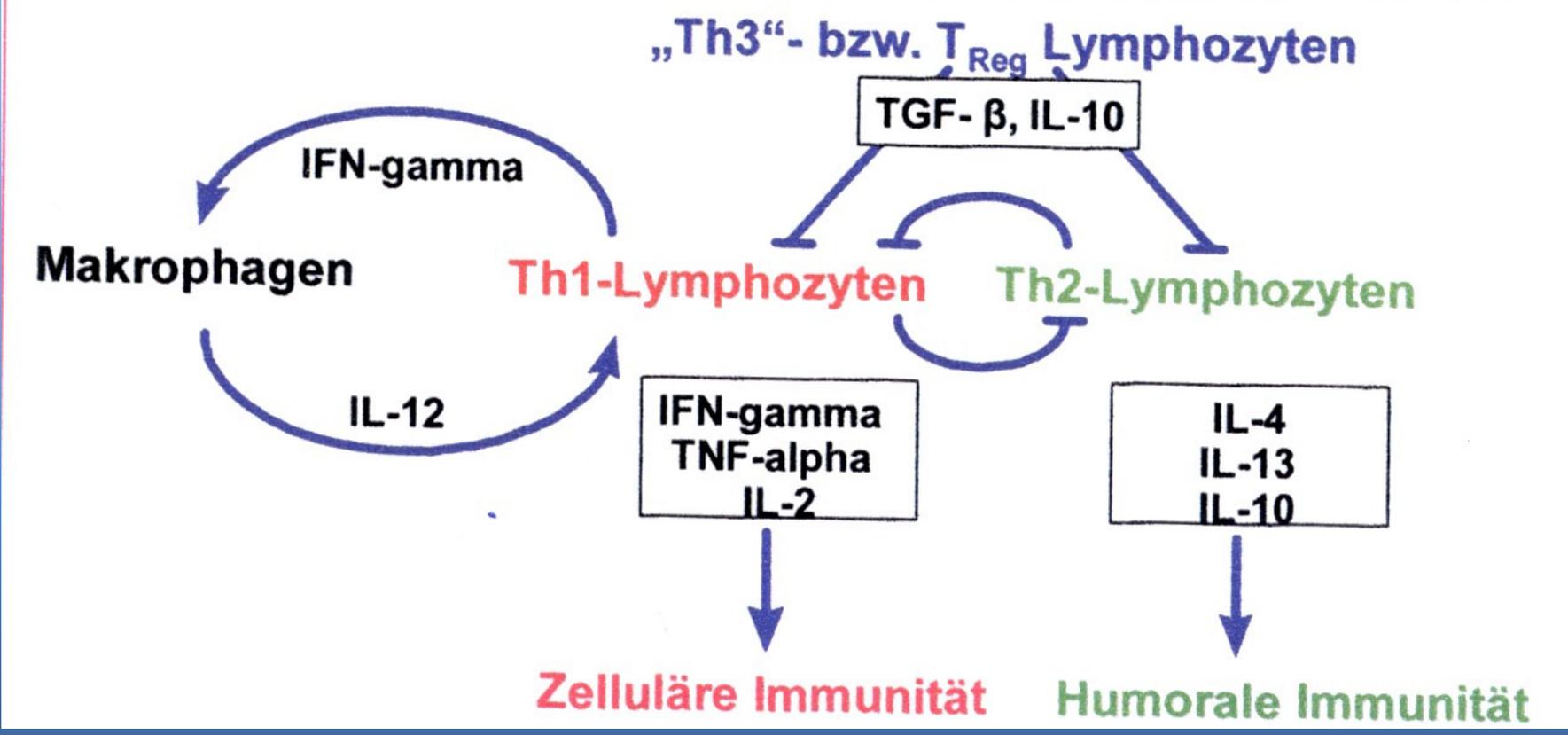
Inflammation

hs-CRP
TNF-alpha
MCP-1
MMP-9
etc.

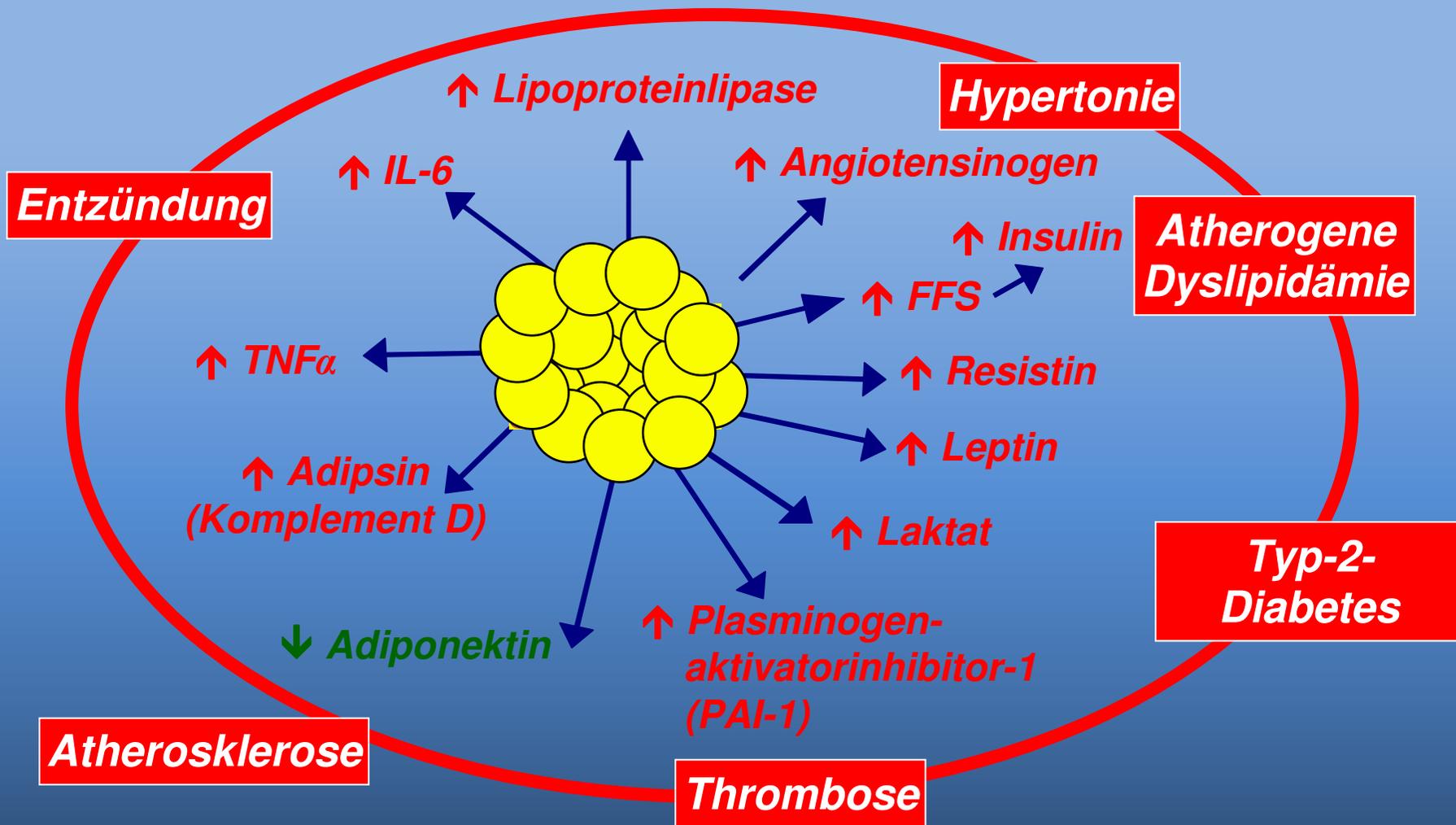
Nicht-traditionelle Risikofaktoren

Pathogenese des Typ 2 Diabetes

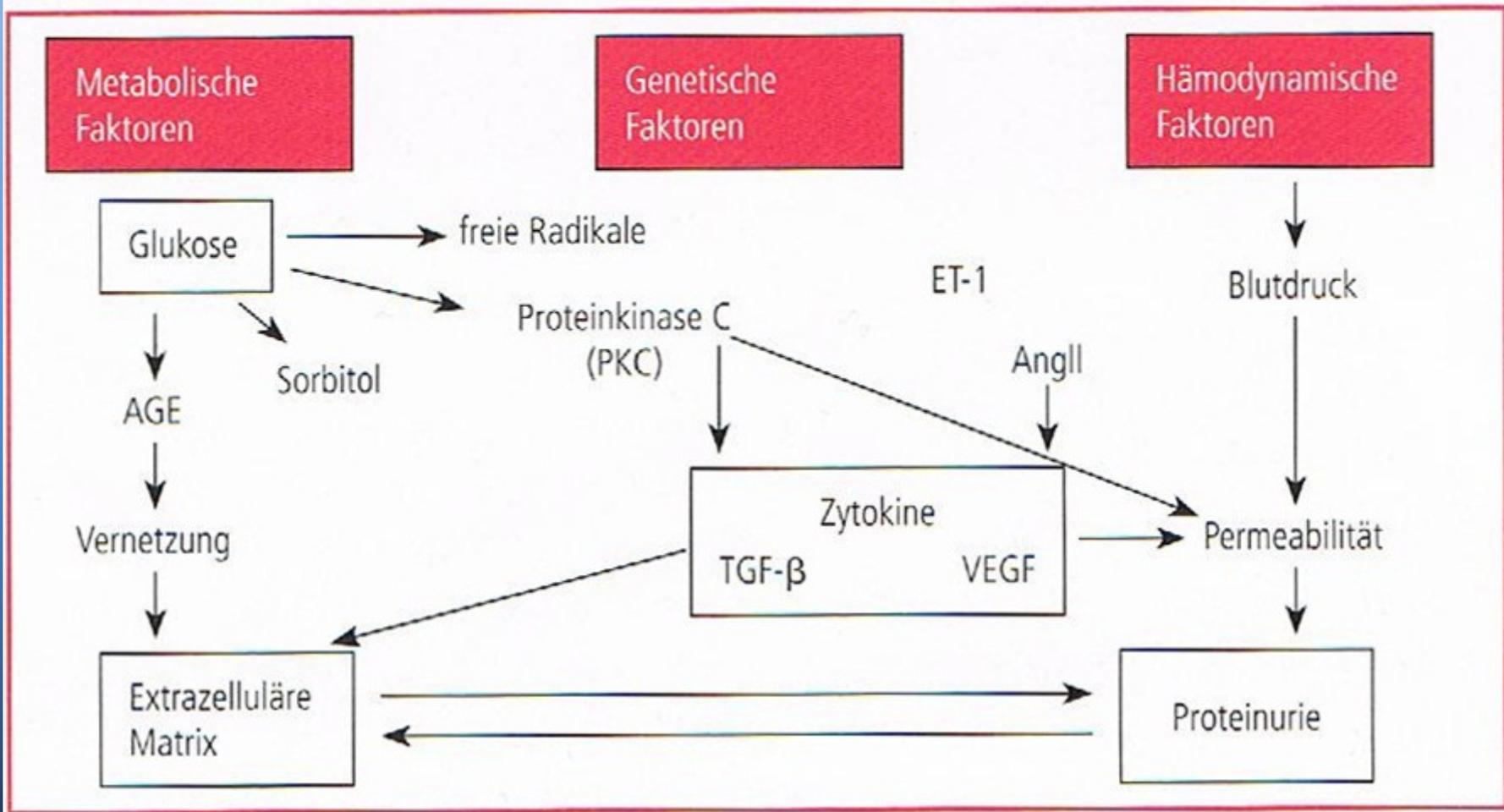


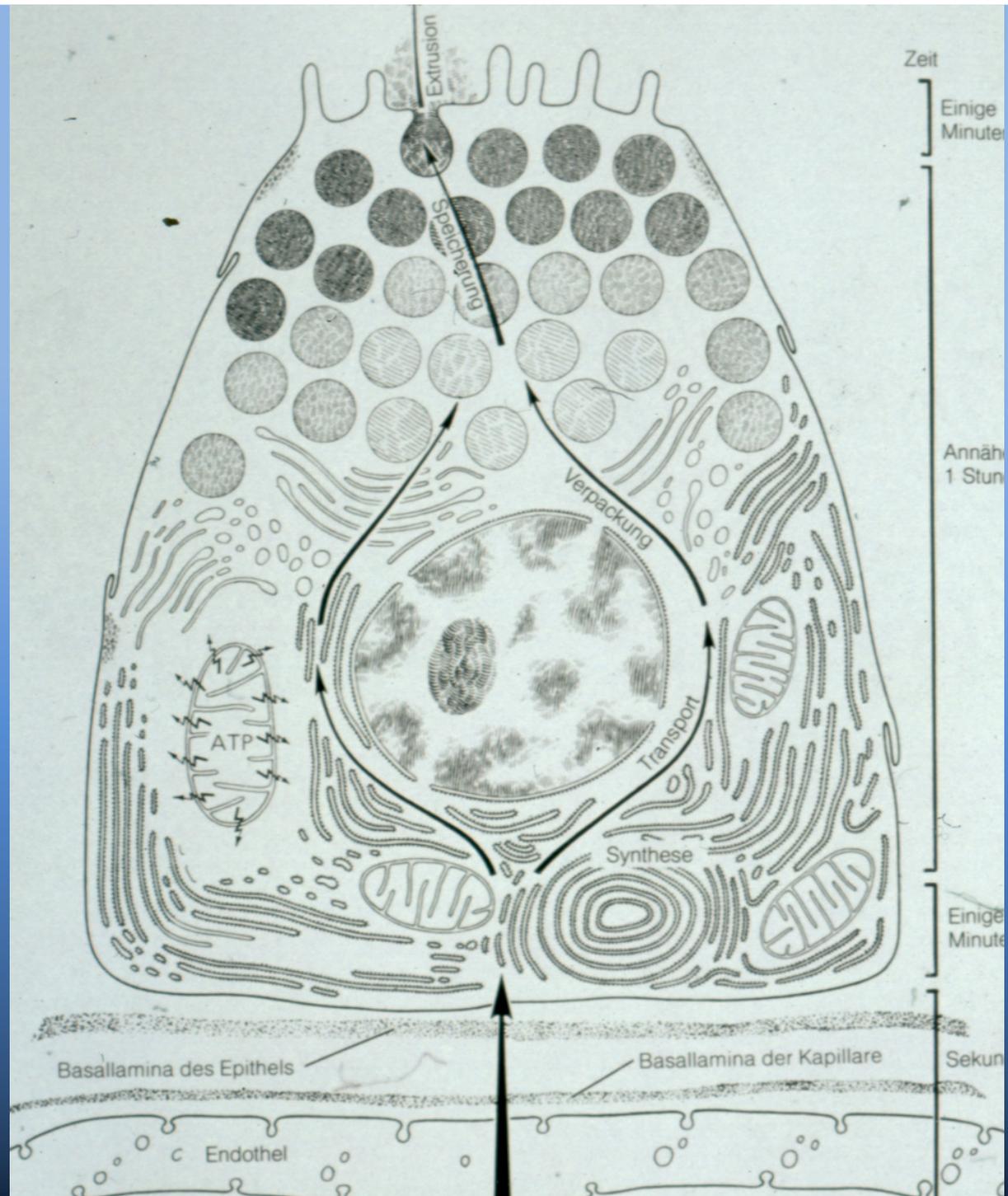


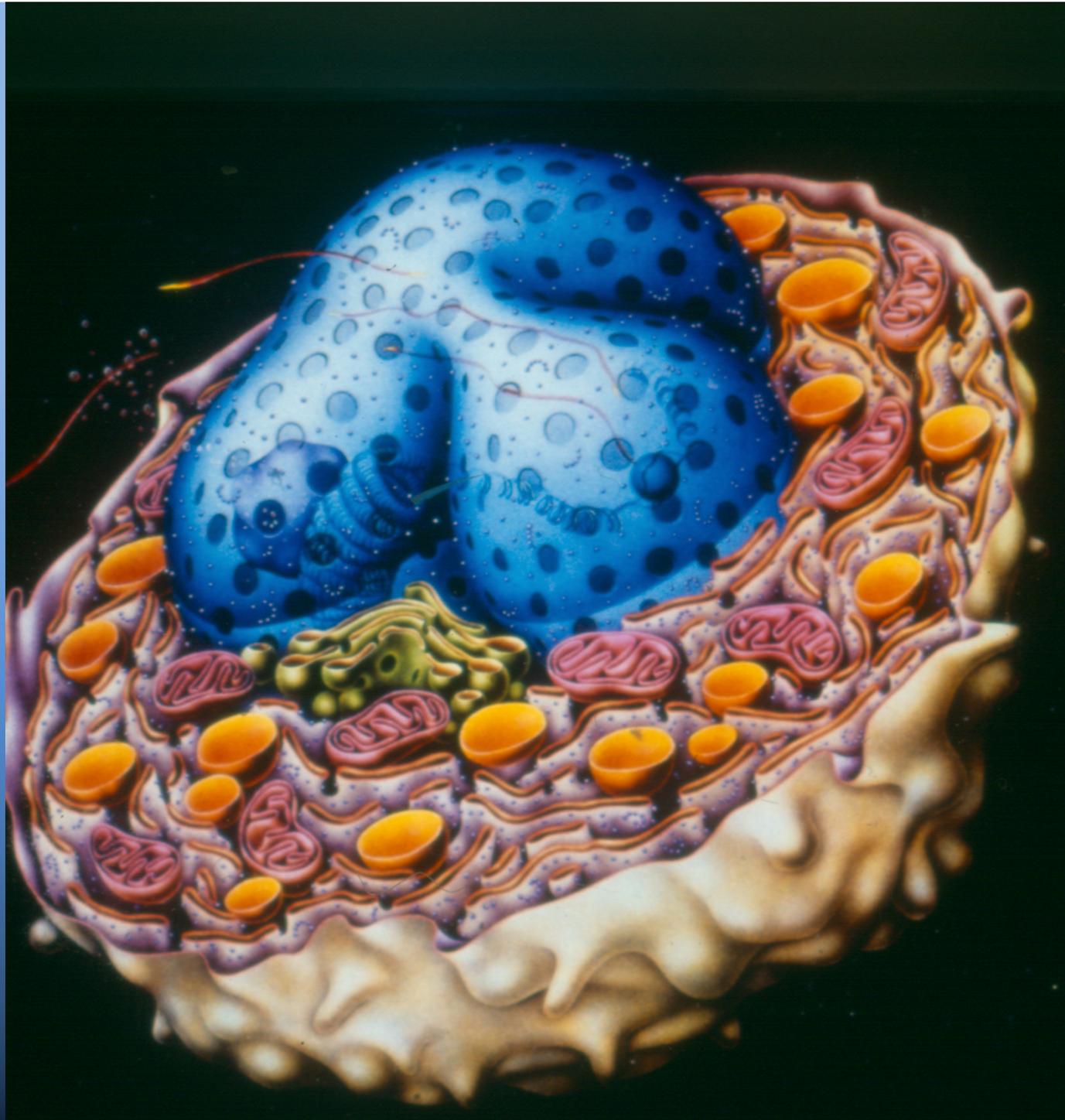
Das Fettgewebe als endokrines Organ: negative Wirkungen pathologischer Spiegel

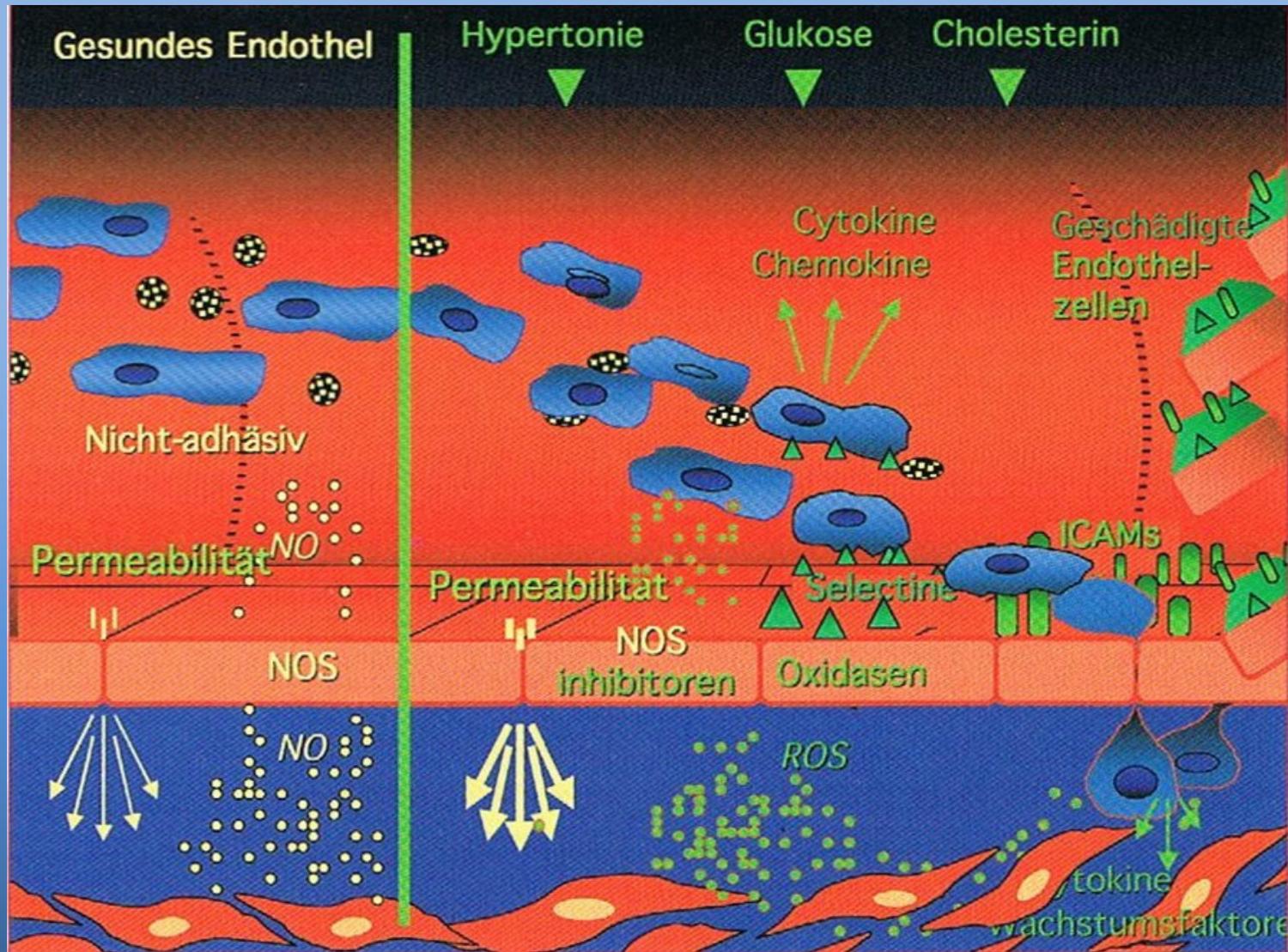


Molekulare Mechanismen der diabetischen Gefäßschädigung









Molekulare Wechselwirkungen zwischen Diabetes und begleitenden Risikofaktoren in der Gefäßwand ("Endotheliale Dysfunktion")

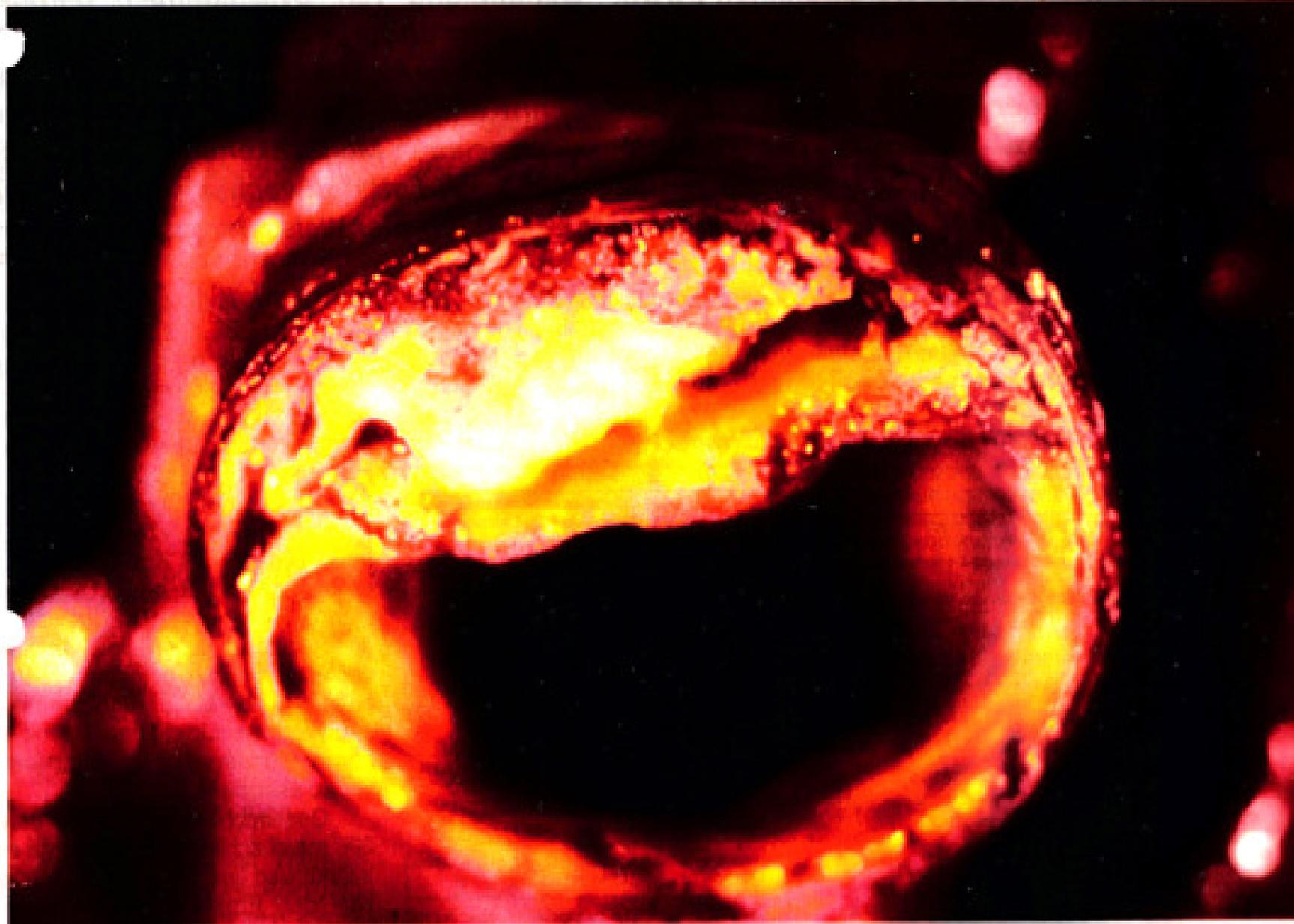
Merkbox

Molekulare Mechanismen der Hyperglykämischen Gefäßschädigung

- Freisetzung von Sauerstoffradikalen
- Aktivierung der Proeinkinase C
- Polyol-Stoffwechselweg

Endotheliale Dysfunktion bei Diabetes mellitus

- erhöhte Permeabilität
- verminderte NO-Freisetzung
- gesteigerte Bildung freier Sauerstoffradikale
- erhöhte Adhäsion von Leukozyten und Mikroinflammation



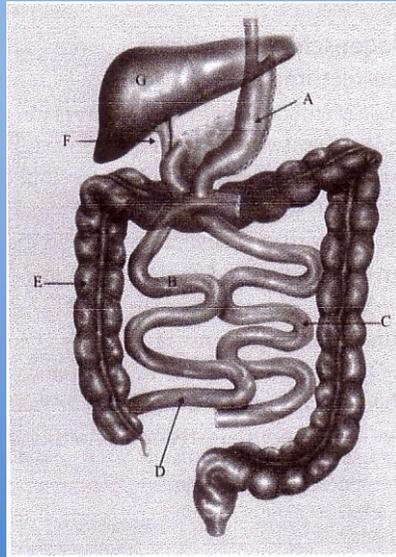
Querschnitt durch ein Gefäß mit atheromatösen Plaques

Foto: B. S. I. P.

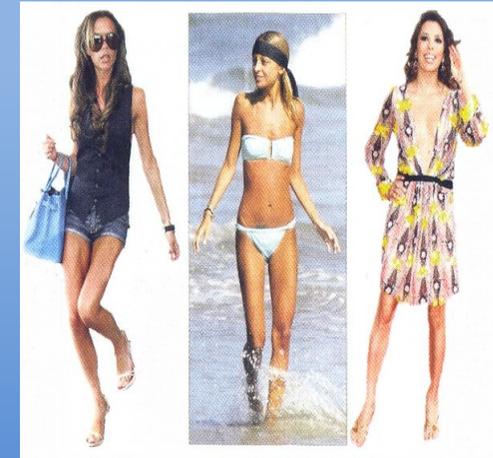


gesundheitpolitisches Problem

Diabetes und Adipositaschirurgie



Prof. Dr. K. H. Vestweber



Bariatrische Operationen
Kooperation mit
Klinik für Allgemeinchirurgie Leverkusen

in Planung
St. Antonius Krankenhaus
Dr. Th. Meyer

Ätiologie und Pathogenese

Zusammenfassung

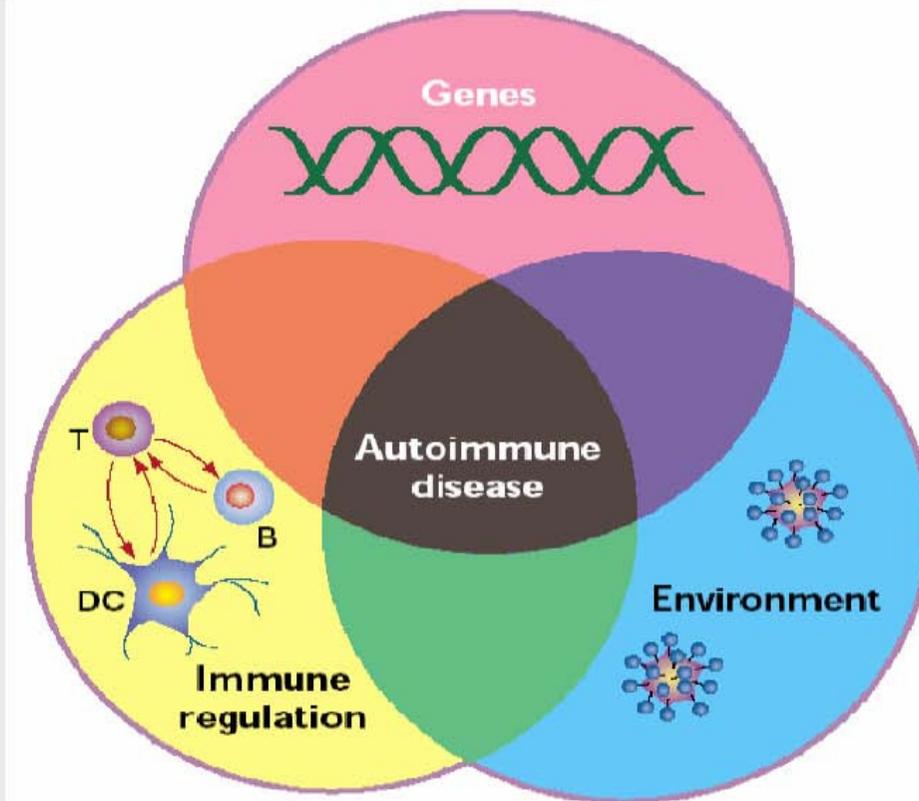
- Zugewinn an Wissen über genetische Risikofaktoren/-marker aber – keine Kenntnis über entscheidende Kandidatengene
- Für die Zunahme der Diabetesinzidenz sind vor allem Umweltfaktoren bedeutsam – wesentlich ist das Übergewicht
- Besonders wichtig ist das Fettgewebe mit zunehmenden Erkenntnissen über ubiquitär wirkende Zytokine (cross talk der Organe) als immunologisches Organ (Lipokine)
- Kardiovaskuläre Komplikationen – ein subklinisch-immunologisch-entzündlicher Zustand

Prävention des Diabetes

Diabetes Update 2009

Autoimmunerkrankungen: Genetik, Lebensbedingungen und Immunantwort

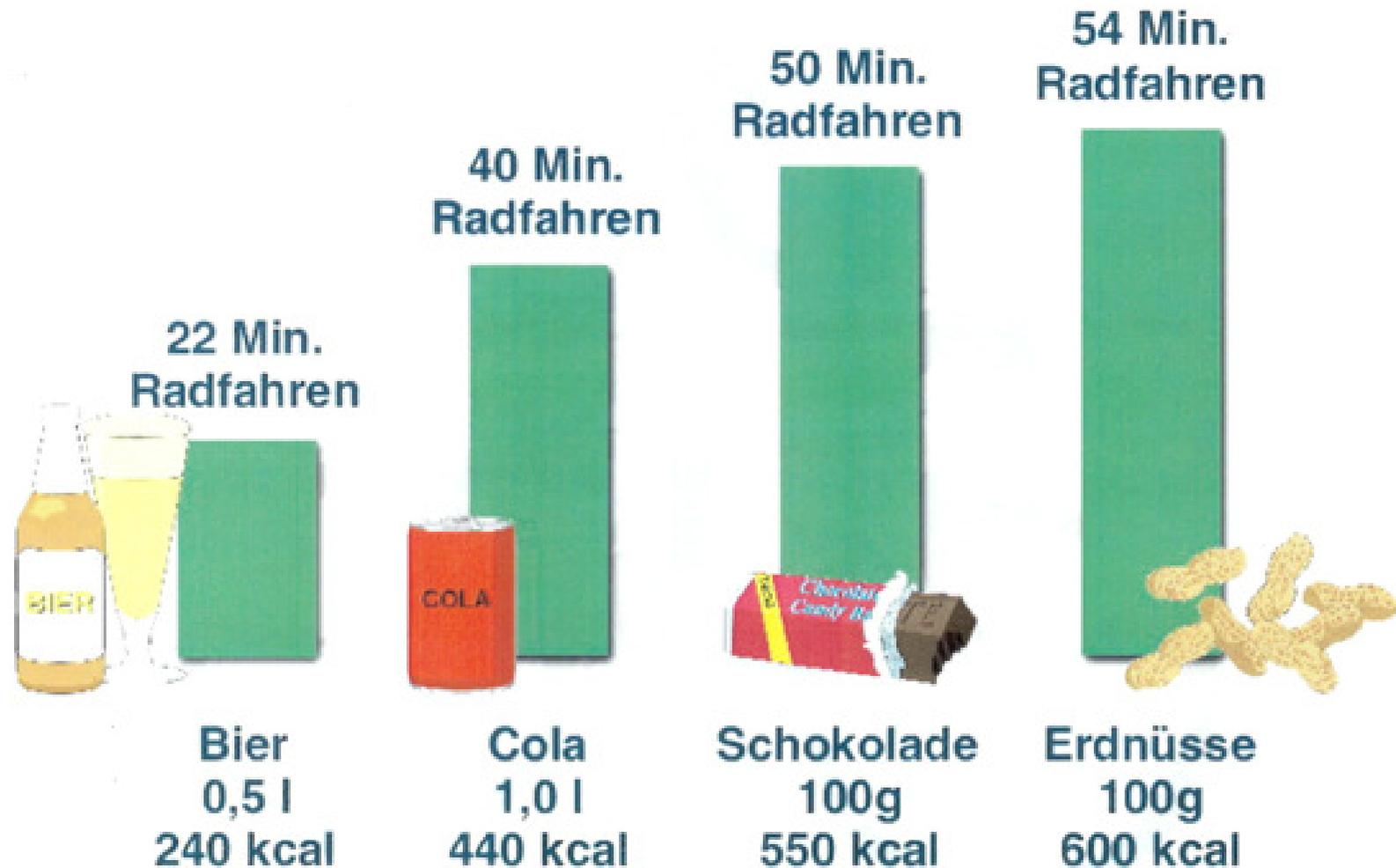
Ermann et al., Nat Immunol 2001



Einfluss der Kultur / Zivilisation

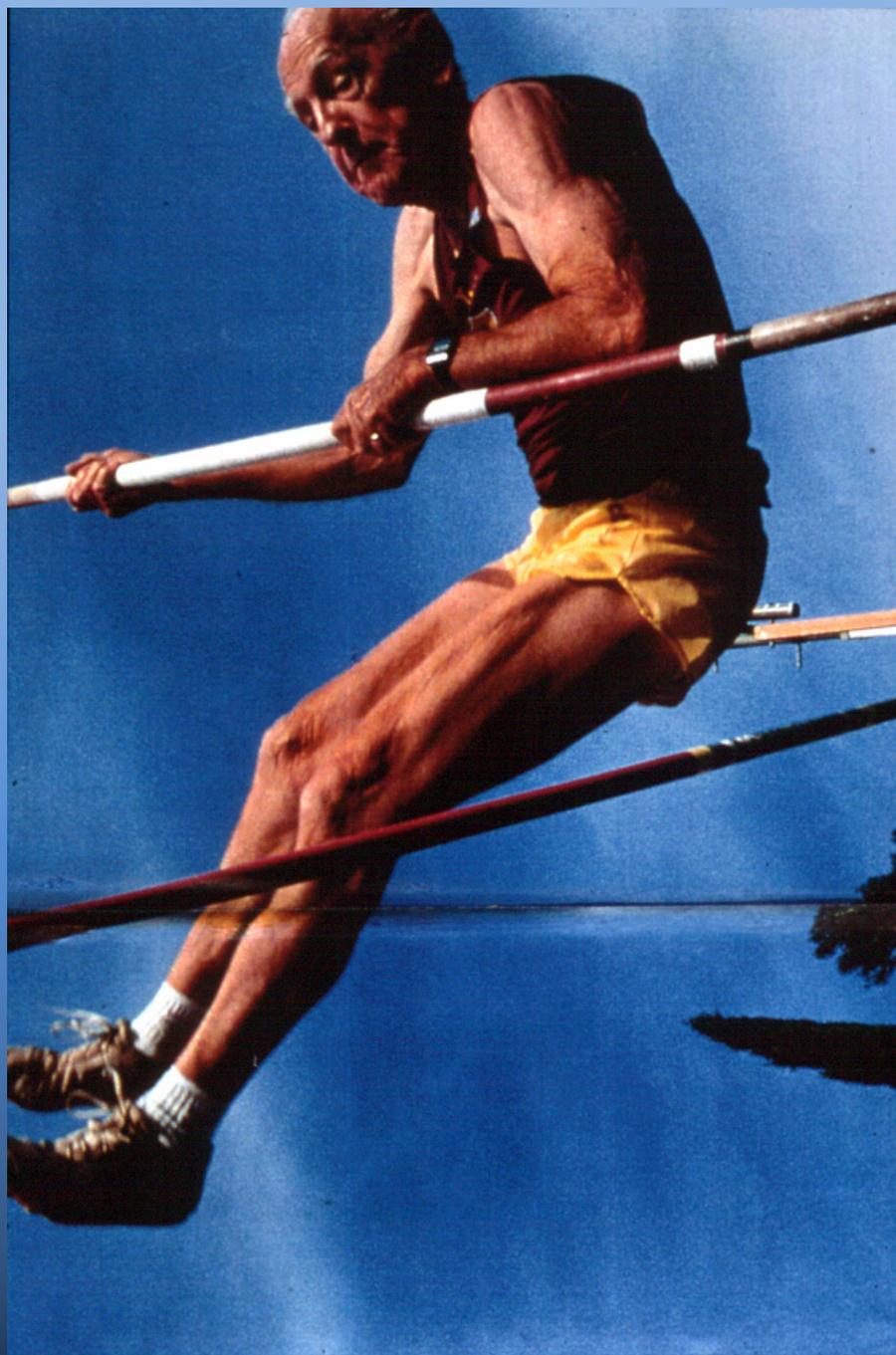
- Ernährung und Bewegung sind kulturell geprägt
- Abhängig vom sozialen Status

Abbau aufgenommener Energie durch Sport





Bundesdeutsche Badefreuden



JUNG & MATT/Alster

Finanzgruppe

www.sparkasse.de



Mögliche Strategien

Öffentliche Aufklärung in

- den Medien
- Apotheken
- Arztpraxen
- Öffentlichen Institutionen
 - Kantinen
 - etc.
- lokalen / nationalen / europäischen Initiativen

Andere Angebote an Lebensmittel bei Öffentlichen Veranstaltungen

Individuelle Aufklärung / Primärprophylaxe

- Arztpraxen
- Ernährungsprogrammen
- Krankenkassenprogrammen
 - etc.

PATIENTENSCHULUNG BEI INSULINTHERAPIE

- **Patientenauswahl
(Technokrat-Psych-Sprache-Alter)**
- **Curriculum
(Inhalte – Zeitvorgaben)**
- **Struktur – Prozeßqualität**
- **Schulungsteam
(Pädagogik – Motivation)**
- **Einfache Regeln**
- **Individuelle Zielbereiche**
- **Viel Zeit zum Gespräch und
Motivation**
- **Viel Zeit für vielfache Übungen**
- **Übergabe der Kompetenz vom Arzt-
Diabetesberatern auf den Patienten**

1234567 

Praxis Herrn

Dr. med. Markus Mustermann

Musterstr. 123

12345 Musterstadt



Musterpraxis

Feedback-Bericht

Disease Management-Programm

Diabetes mellitus Typ 2

Region Nordrhein

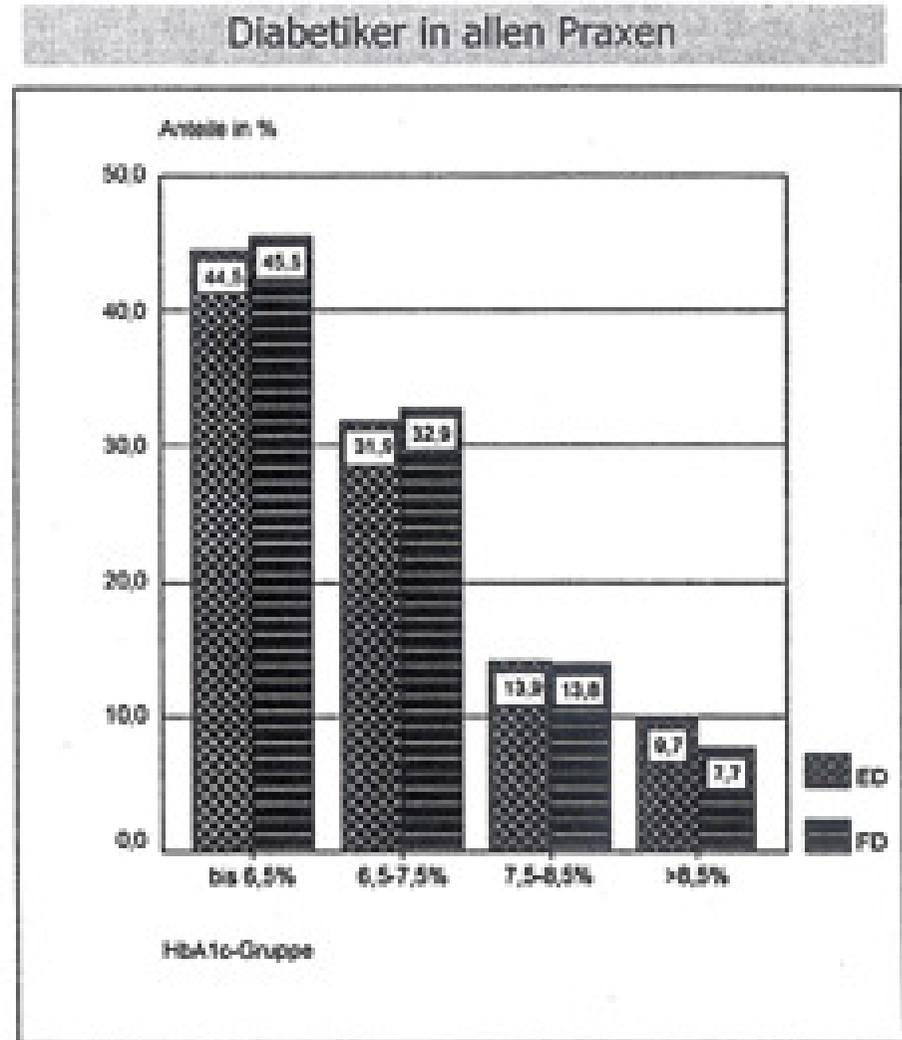
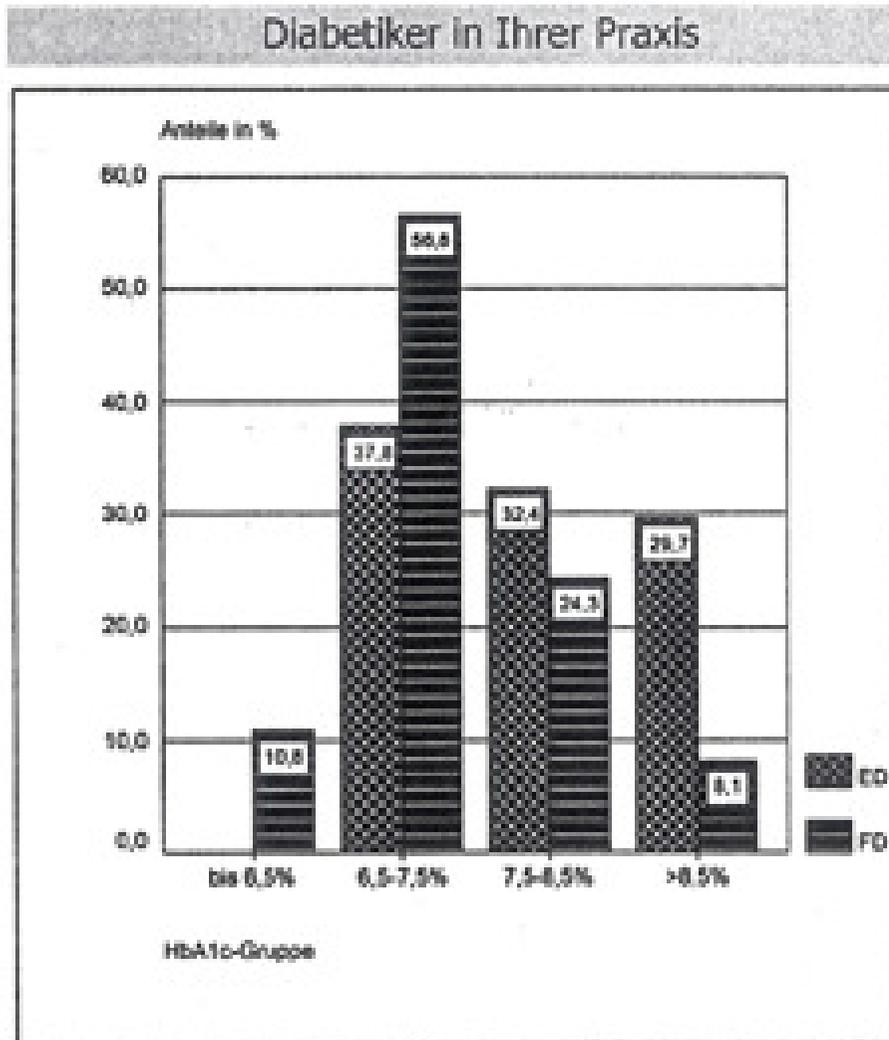
Schwerpunktthema: Diabetische Neuropathien

Berichtszeitraum: 2. Halbjahr 2005

Erstellt im Auftrag der Gemeinsamen Einrichtung DMP Nordrhein

Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
in der Bundesrepublik Deutschland
DMP Projektbüro Köln

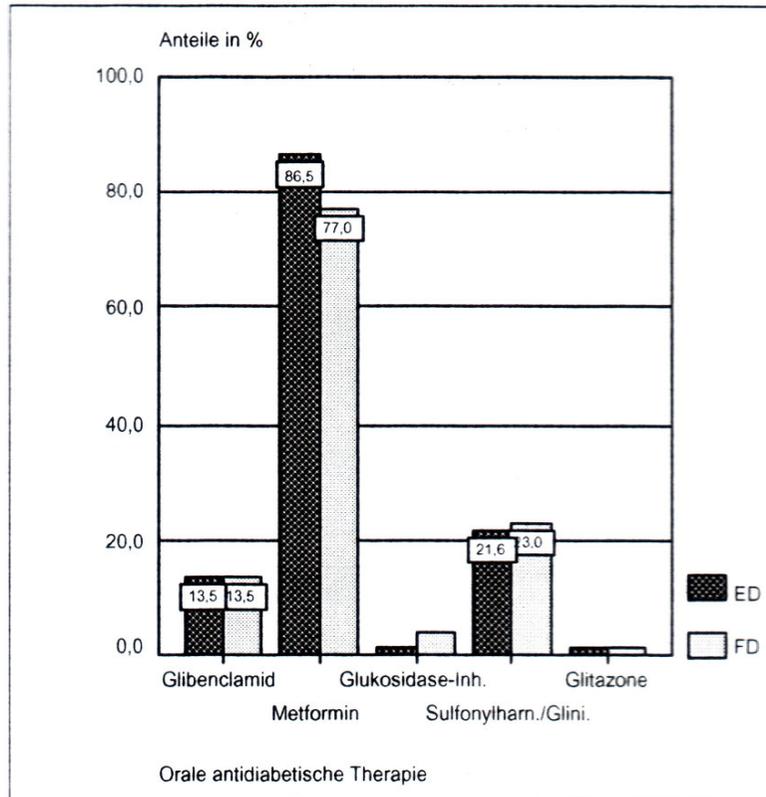
Abb. 1: HbA1c-Wert-Verteilung der Typ 2-Diabetiker mit Erst- und Folgedokumentation in Ihrer Praxis und in allen Praxen Diabetiker in Ihrer Praxis



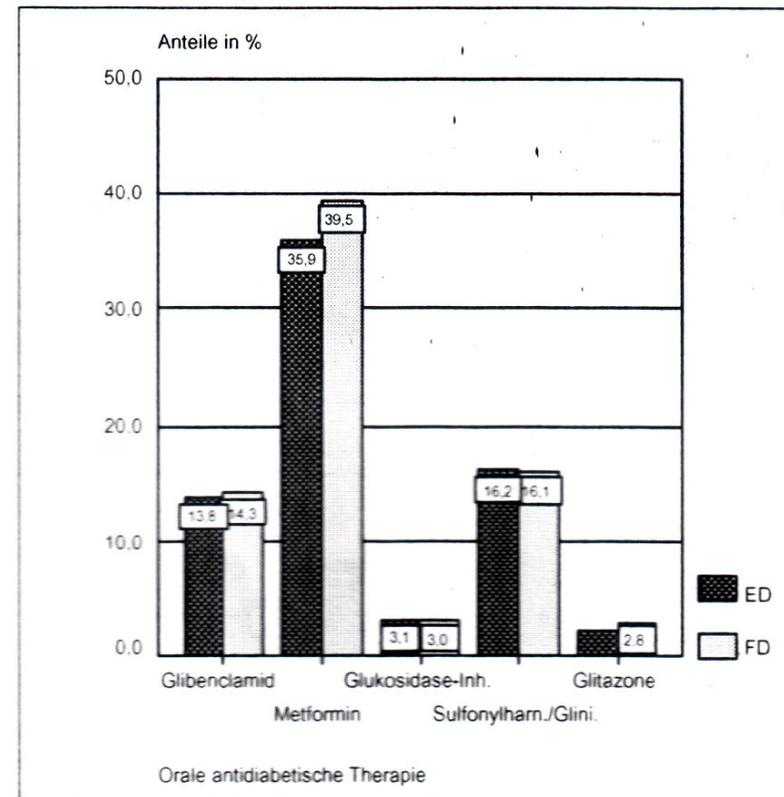
Legende: Fallzahl der Diabetiker mit gültigen Werten in Ihrer Praxis: 85, in allen Praxen: 185.100, ED: Erstdokumentation, FD: Folgedokumentation. Bitte beachten Sie den ggf. unterschiedlichen Bereich der Achse für die Prozentwerte („Anteile in %“).

Abb. 5: Verordnung verschiedener Wirkstoffgruppen*

Diabetiker in Ihrer Praxis



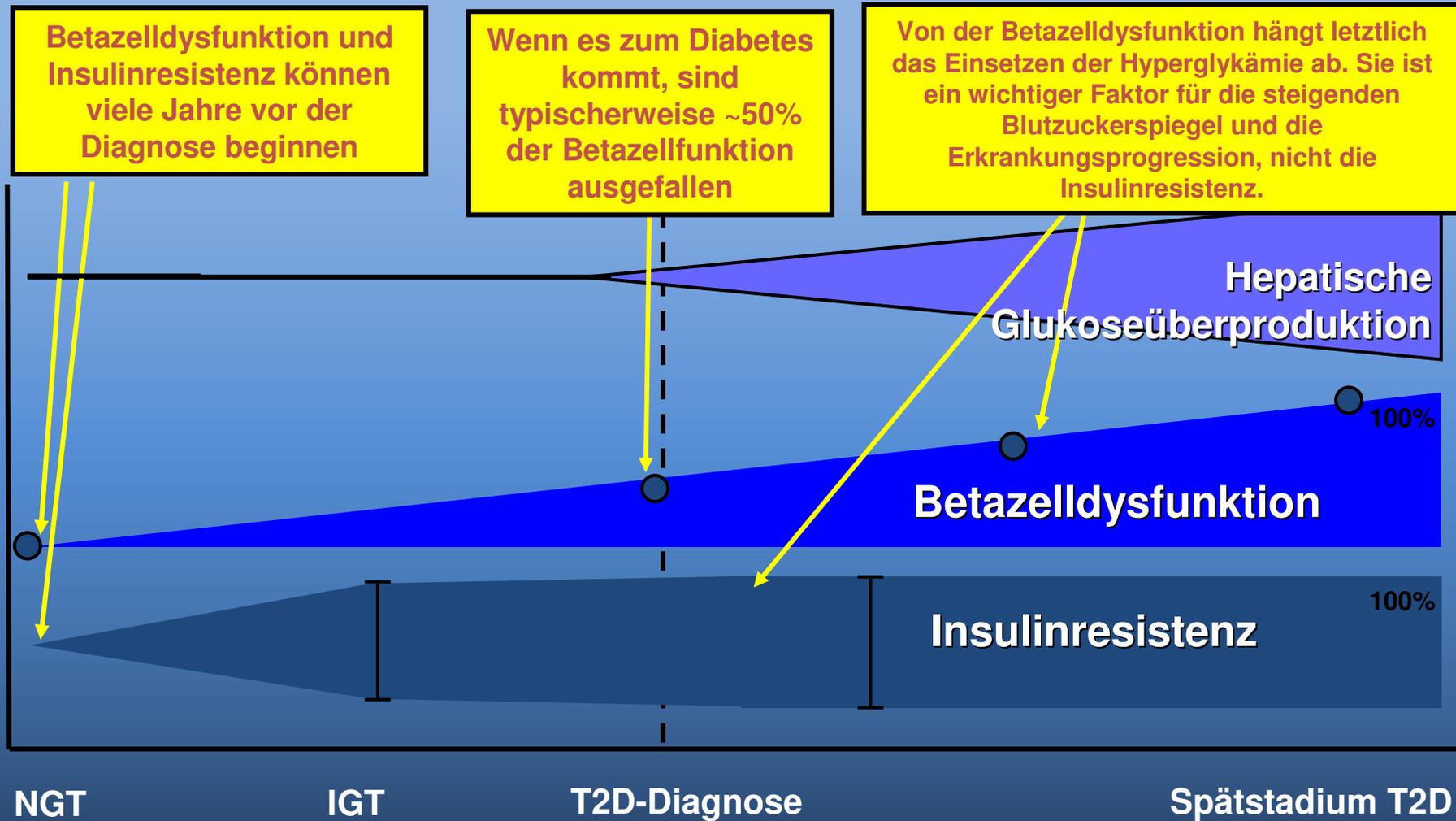
Diabetiker in allen Praxen



* Prozentbasis: Alle Diabetiker mit Erst- und aktueller Folgedokumentation aus dem 1. Halbjahr 2005. Mehrfachnennungen möglich. Fallzahl der Diabetiker mit gültigen Werten in Ihrer Praxis: 74, in allen Praxen: 148470. Bitte beachten Sie den ggf. unterschiedlichen Prozentwertebereich auf der y-Achse

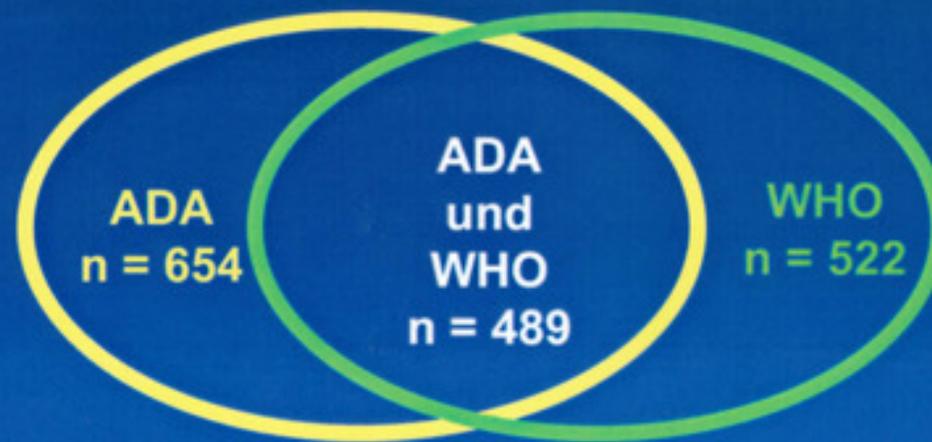
Früherkennung Diabetes mellitus

Relativer Anteil der pathophysiologischen Faktoren im zeitlichen Verlauf



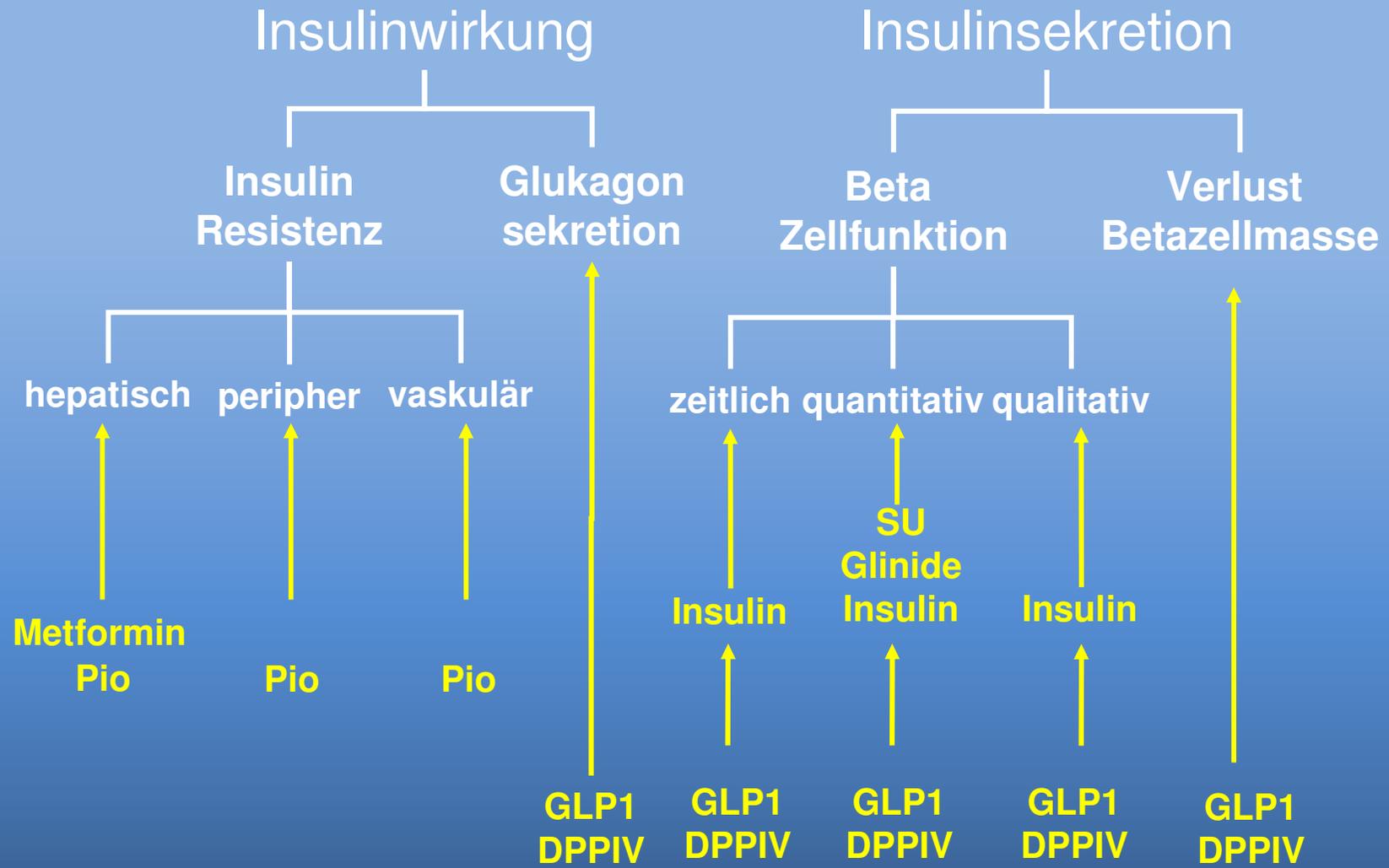
NGT = Normale Glukosetoleranz, IGT = Impaired glucose tolerance (eingeschränkte Glukosetoleranz), T2D = Typ-2-Diabetes
 Bell D. *Treat Endocrinol* 2006; 5:131-137; Butler AE et al. *Diabetes* 2003;52:102-110; Del Prato S und Marchetti P. *Diabetes Tech Therp* 2004;6:719-731
 Gastaldelli A et al. *Diabetologia* 2004;47:31-39; Mitrakou A et al. *N Engl J Med* 1992; 326:22-29; Halter JB et al. *Am J Med* 1985;79S2B:6-12

DECODE: Diagnostik der Personen nach ADA und/oder WHO Kriterien



- 31% der Personen wären durch alleinige Messung der **Nüchternblutzuckerwerte** nicht als Typ-2-Diabetiker erkannt worden
- Diese Patienten sind nur durch Messung der **postprandialen Blutglukosewerte** als Diabetiker erkannt worden

Differentialtherapie des Typ 2 Diabetes



Klinische Konsequenzen aus UKPDS Follow-Up, ACCORD, ADVANCE und VADT

Intensive Blutzuckerkontrolle kann nur bei solchen Patienten makrovaskuläre Ereignisse reduzieren, die eine kürzere Diabetesdauer, einen niedrigen HbA1c bei Einschluss und noch keine kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen.

Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes (VADT)

Duckworth et al. N Engl J Med. 2009; 360:129-139

Bei langbestehendem Diabetes mellitus führt eine intensive BZ-Kontrolle nicht zu einer Reduktion makrovaskulärer Endpunkte



Diagnostik der koronaren Atherosklerose



Nicht invasive
Techniken

EKG

Echo

Szintigraphie

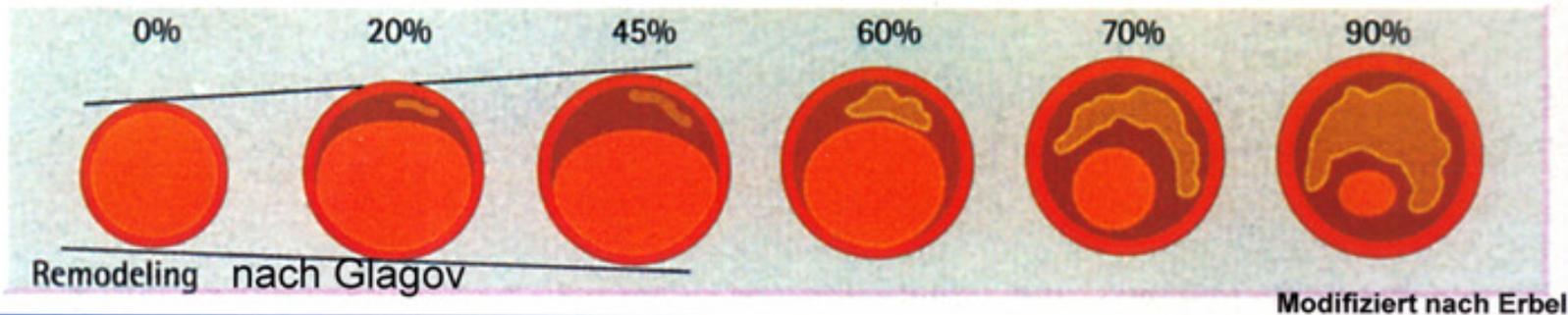
PET

Elektronenstrahltomographie

Invasive
Techniken

Intrakoronarer Ultraschall

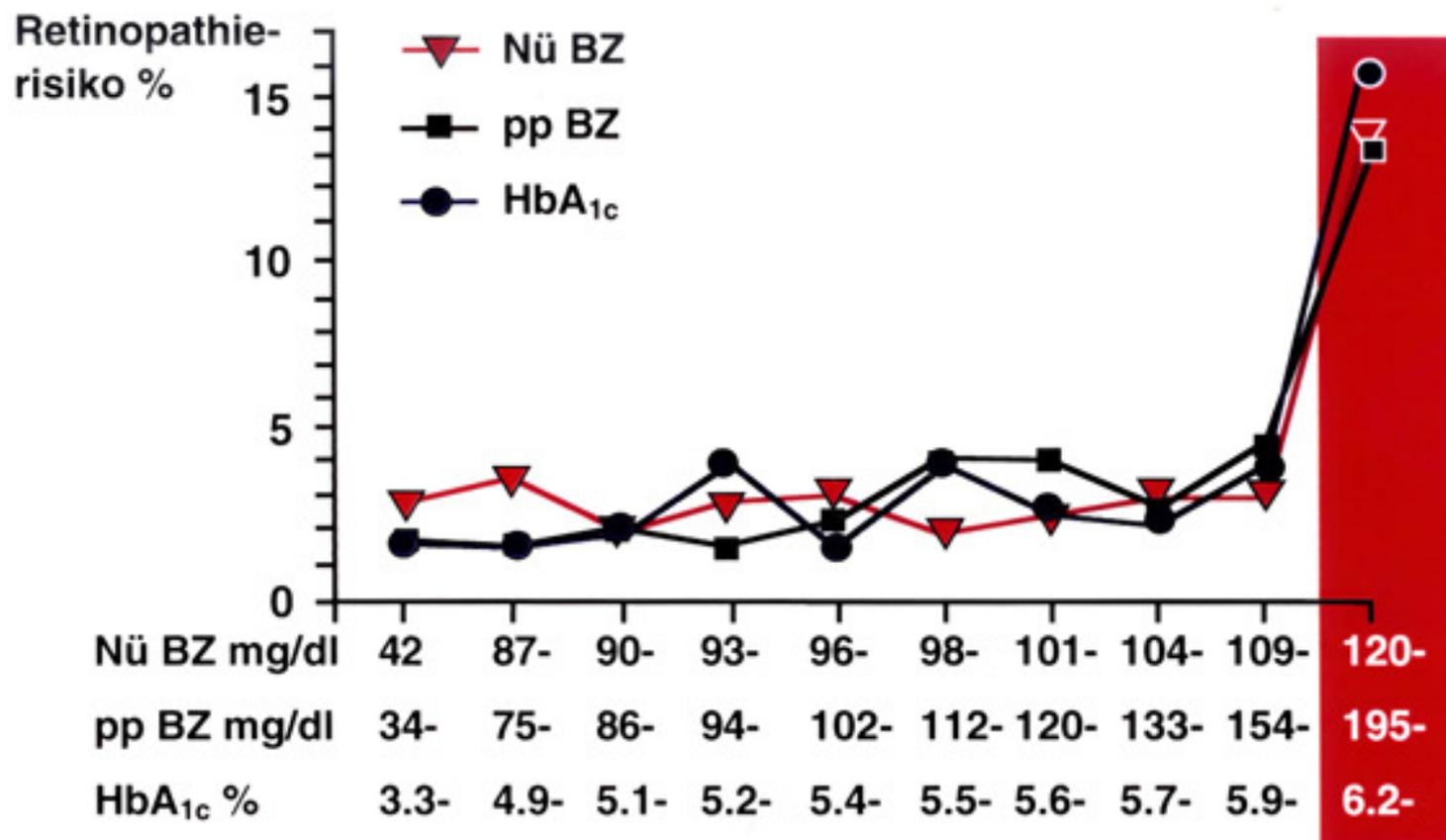
Koronarangiographie



Folgeerkrankungen Diabetes mellitus

Diabetische Retinopathie und Makulopathie

Relatives Retinopathierisiko in Abhängigkeit vom Blutzucker



Das Retinopathierisiko steigt ab einem Schwellenwert dramatisch an.

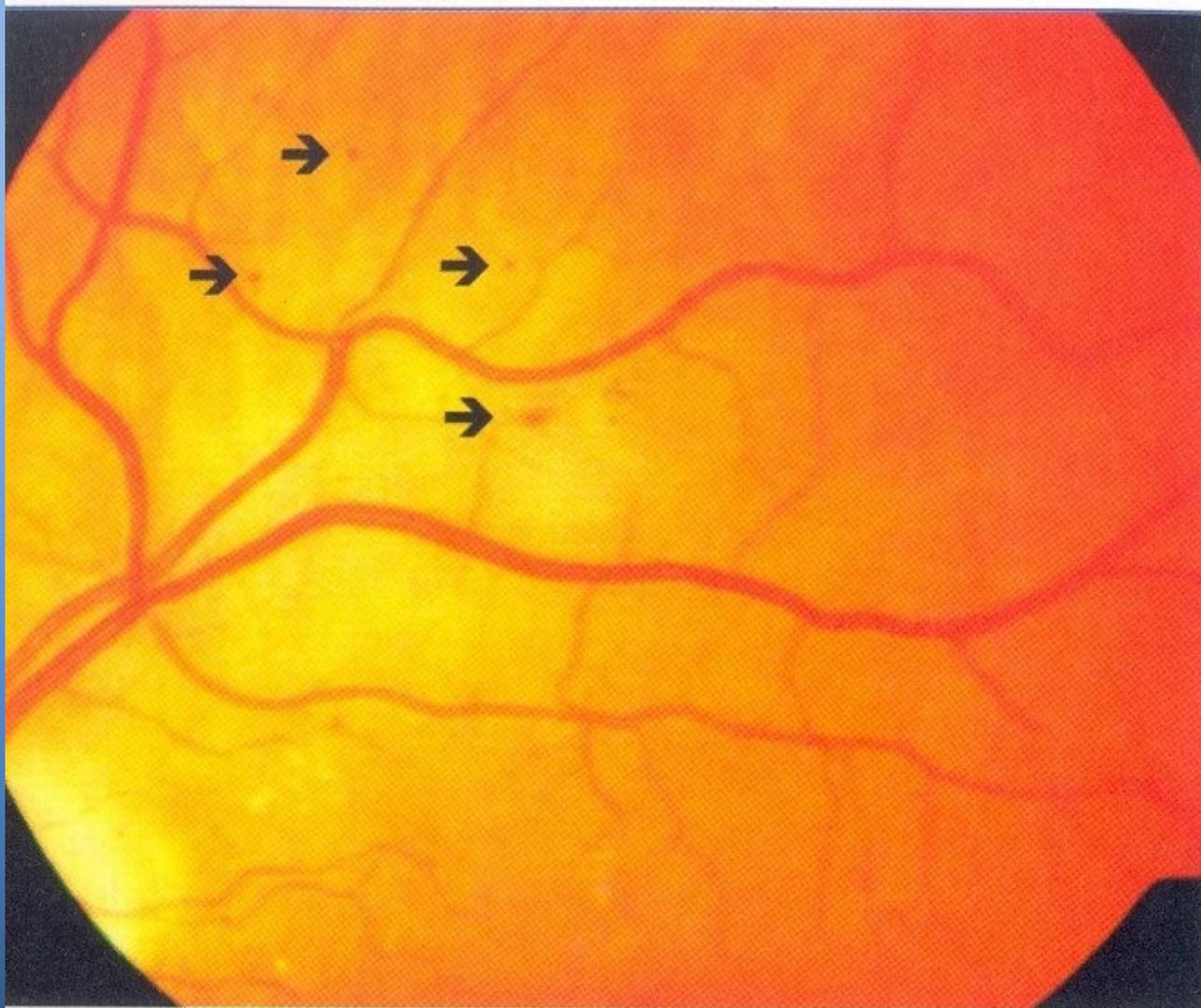


Abb. 2 ◀ Milde, nicht-proliferative diabetische Retinopathie mit einigen Mikroaneurysmen/Punktblutungen (*Pfeile*)

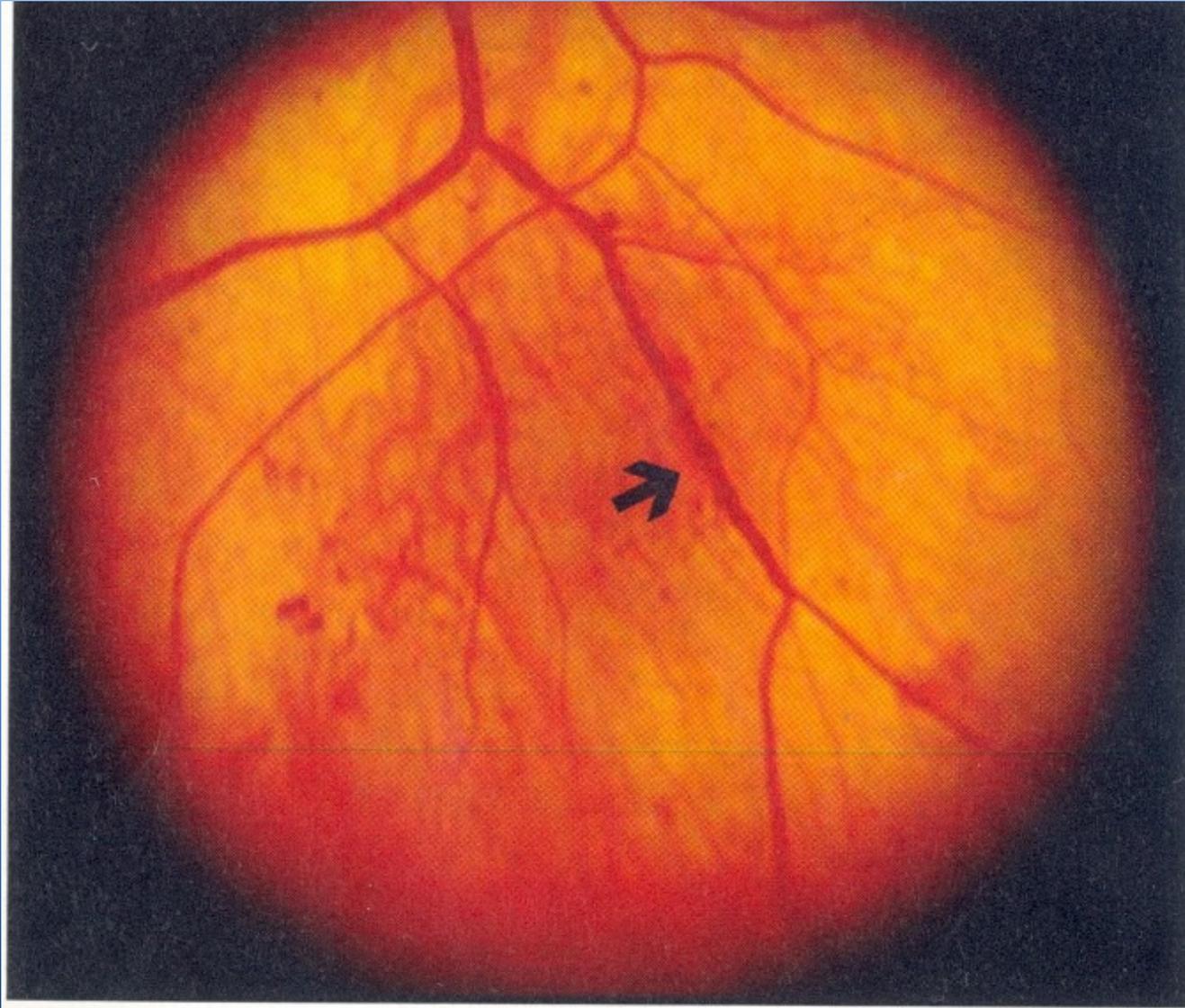


Abb. 3 ◀ Mäßige, nichtproliferative diabetische Retinopathie mit charakteristischer Perlschnurvene (*Pfeil*)

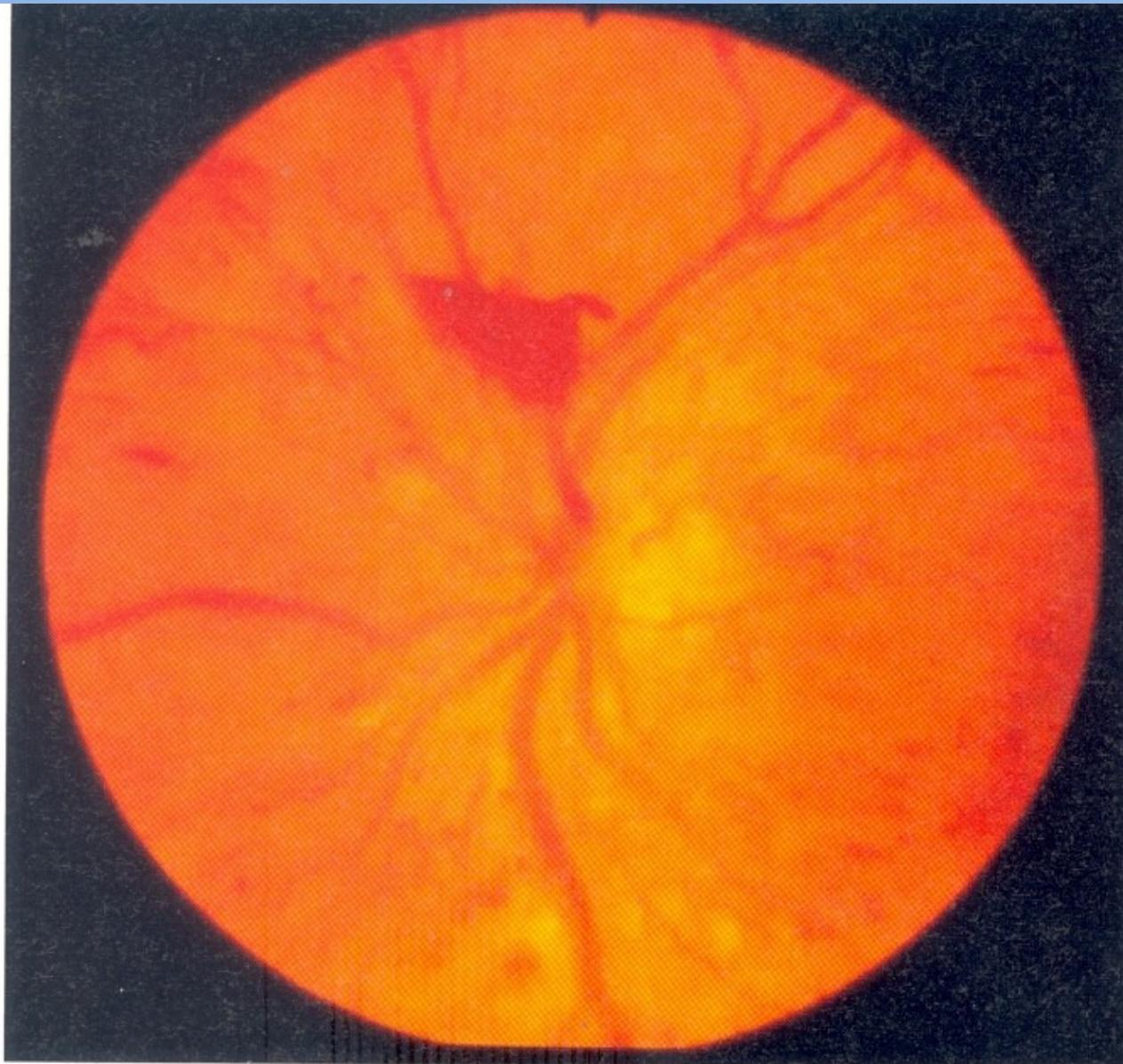


Abb. 4 ◀ Proliferative diabetische Retinopathie mit von der Papille ausgehender Neovaskularisation und Glaskörperblutung

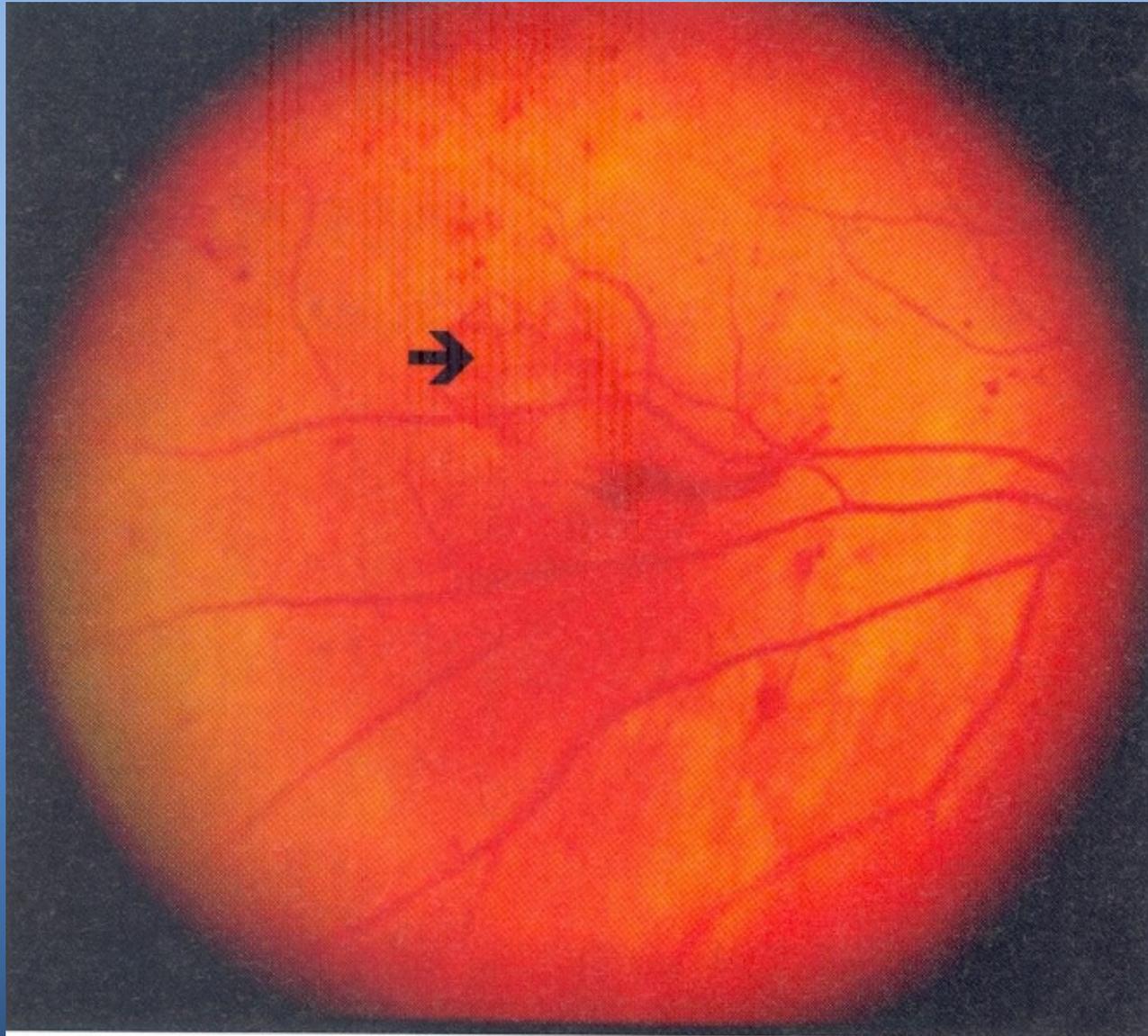
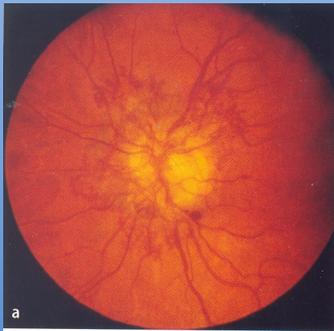


Abb. 5 ◀ Proliferative diabetische Retinopathie mit von einem peripheren Gefäß (*Pfeil*) ausgehender Neovaskularisation und Glaskörperblutung

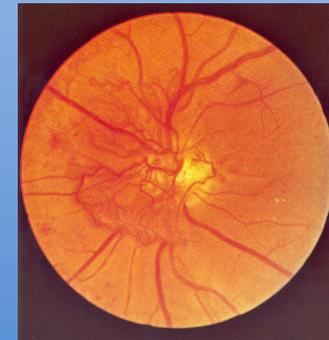
Fazit für die Praxis

- ▶ Die diabetische Retinopathie ist kein Spätsyndrom: 1/3 aller Patienten mit Typ-2-Diabetes haben bei Diagnosestellung des Diabetes bereits milde Retinaveränderungen, 2/3 aller Patienten mit Typ-1-Diabetes haben nach einer 5-jährigen Krankheitsdauer eine Retinopathie.
- ▶ Jede frühe Retinopathiemanifestation bzw. jedes rasche Fortschreiten zu höheren Stadien ist das Äquivalent eines kardiovaskulären Risikofaktors und soll bei der medikamentösen Behandlung berücksichtigt werden.
- ▶ Mikroaneurysmen sind die frühesten Zeichen einer diabetischen Retinopathie. Sie sind aber bereits Folgen eines irreversiblen Kapillarverschlusses.
- ▶ Die einmal jährliche Funduskontrolle bietet bei Menschen mit Diabetes ausreichende Gewissheit, visusbedrohende Stadien rechtzeitig erkennen und behandeln zu können.
- ▶ Eine gute Blutzuckerkontrolle ($\text{HbA}_{1c} < 7\%$) bietet bei Patienten mit Typ-1-Diabetes einen weitgehenden Schutz vor visusbedrohenden Stadien einer diabetischen Retinopathie. Bei Typ-2-Diabetes ist der Schutz weniger wirksam.
- ▶ ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-1-Blocker sind in der Sekundärintervention der Retinopathie wirksam, für diese Indikation aber in Deutschland nicht zugelassen. Die prophylaktische Gabe ist wirkungslos.
- ▶ Von neuen intravitrealen Therapieformen geht derzeit das höchste Innovationspotenzial zur Behandlung fortgeschrittener, visusbedrohender Stadien der Retino- und Makulopathie aus. Eine allzu unkritische Anwendung und die Vernachlässigung etablierter Konzepte stellen wesentliche Risiken dieser Therapien dar.

Diabetes und Auge



Prof. Dr. B. Kirchhof



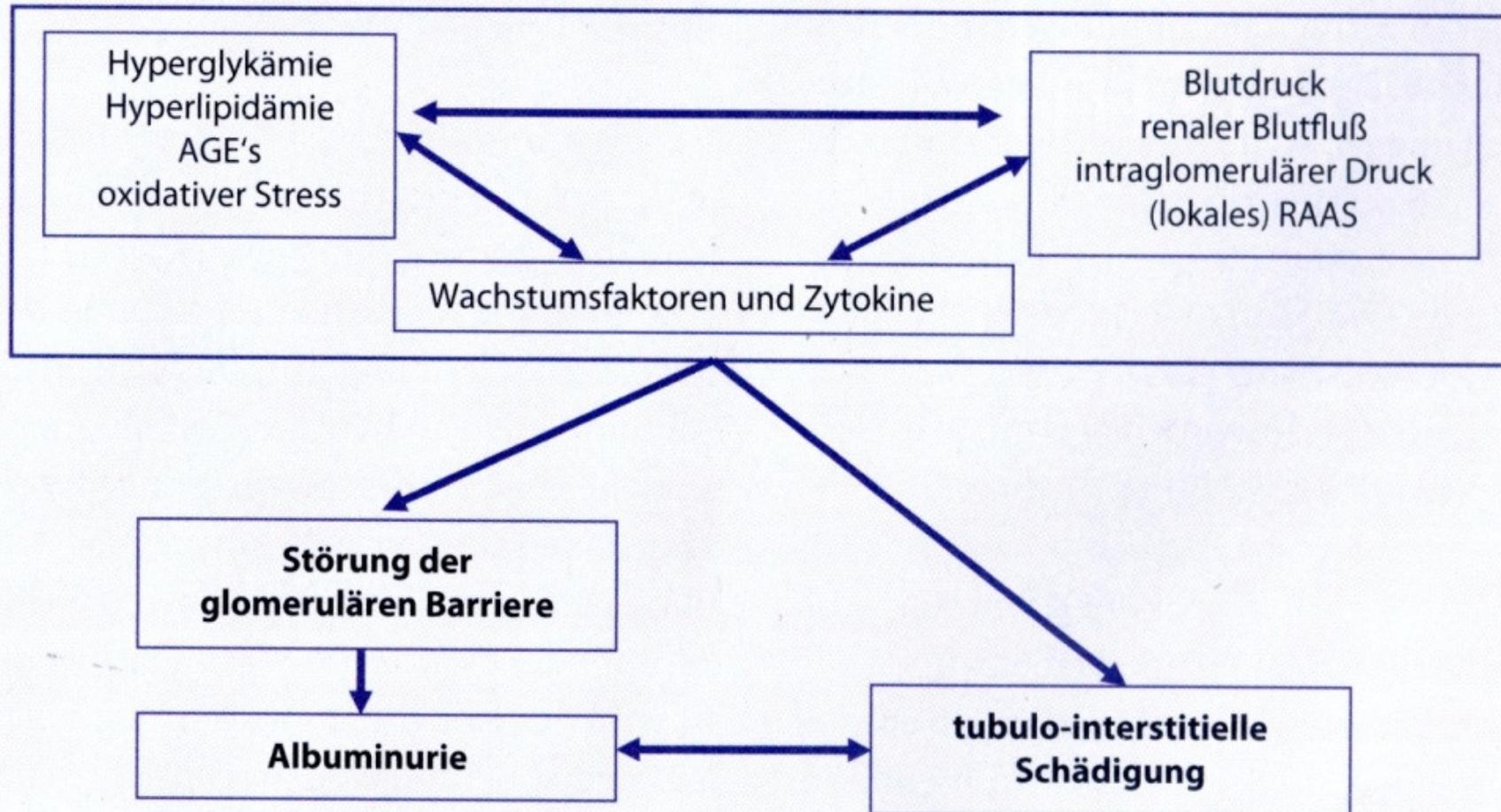
Diabetische Retinopathie – Klinische Forschung
in Kooperation mit
Universitätsklinikum Köln – Zentrum für Augenheilkunde
Retino- und Glaskörperchirurgie

Projekt – Retinale Gefäßproliferation

Diabetische Nephropathie

Metabolismus

Hämodynamik



Tab. 1 Stadien der diabetischen Nephropathie bei Typ-1-Diabetikern

Stadium	Glomeruläre Filtrationsrate	Albuminurie	Blutdruck	Zeit (Jahre)
Hyperfiltration	25–50% ↑	Fehlt	Normal	0–5
Mikroalbuminurie	Im Normbereich abfallend	Mikroalbuminurie	Steigt an	5–15
Manifeste diabetische Nephropathie	Fallend/ Niereninsuffizienz	Makroalbuminurie – nephrotisches Syndrom	Erhöht	10–30
Terminale Niereninsuffizienz	<10 ml/min	fallend	Erhöht	20–40

Tab. 3 Zielwerte in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und bestehenden Komplikationen

	Nierenfunktion (ml/min)		
	>60	15–60	<15
HbA_{1c} (%)	6,5–7,5	7,0–7,5	7,0–8,0
Blutdruck (mmHg)			
Systolisch	130–139	<130	Um 140
Diastolisch	80–85	<80	Um 90
Mikroalbuminurie	<130/80	<130/80	–
Makroalbuminurie	<125/75	<125/75	–
Koronare Herzkrankheit	Blutdruck <i>nicht</i> unter 120/70		
Lipide (mg/dl)			
LDL-Cholesterin	<100	<100	Kein Zielwert
Triglyzeride	<150	Kein Zielwert	Kein Zielwert
Hämoglobin (g/dl; bei Vorliegen einer Anämie)	Kein Zielwert	10,5–11,5	10,5–11,5

Tab. 4 Nierenfunktion und antidiabetische Therapie

	Nierenfunktion (ml/min)			
	>60	45–60	30–45	<30
Metformin	+	(+)	(+)	–
Sulfonylharnstoffe	+	+	(+)	–
Gliquidon	+	+	+	+
Gliptine	+	+	(+) ^a	(+) ^a
Exenatide	+	+	(+)	–
Acarbose	+	+	+	–
Repaglinid	+	+	+	+
Nateglinid	+	+	–	–
Insulin	+	+	+	+

+ Zulassung, (+) Studienlage zeigt, dass Einsatz möglich ist, – nicht sinnvoll bzw. kontraindiziert.

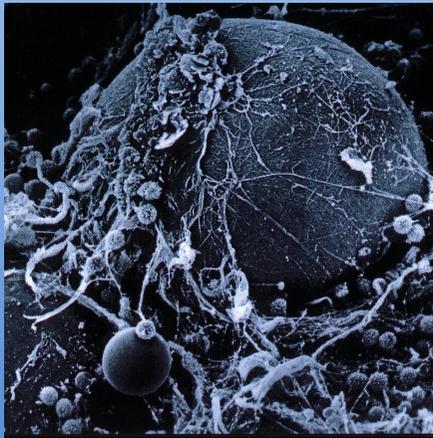
^a Saxagliptin erhält demnächst Zulassung, Sitagliptin hat Zulassung in den USA.

Fazit für die Praxis



- ▶ Die diabetische Nephropathie ist in den letzten 30 Jahren die häufigste Ursache für die terminale Niereninsuffizienz geworden.
- ▶ Die Diagnosesicherung ist während des Frühstadiums klinisch schwierig, daher ist ein jährliches Screening zu empfehlen.
- ▶ Der Nachweis einer Mikroalbuminurie ist meist der erste Hinweis auf eine beginnende diabetische Nierenschädigung, zunehmend wird dazu die Bestimmung des Albumin/Kreatinin-Quotienten im ersten Morgenurin als einfache und verlässliche Methode eingesetzt.
- ▶ Die wichtigsten Maßnahmen zur Prävention bzw. zur Behandlung sind eine konsequente Einstellung von Blutzucker und Blutdruck.
- ▶ Die von der Nierenfunktion abhängigen HbA_{1c}-Zielwerte sind in den letzten 2 Jahren wegen der Hypoglykämiegefahr leicht nach oben korrigiert worden, bei einer glomerulären Filtrationsrate >60 ml/min liegt der HbA_{1c}-Zielwert bei 6,5–7,5.
- ▶ Beim Blutdruck liegt der Zielwert bei 130–139/80–85 mmHg, insbesondere bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz bzw. Albuminurie sind aber niedrigere Zielwerte anzustreben.
- ▶ Bei diabetischen Patienten mit erhöhten Blutdruckwerten wird eine Initialtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker empfohlen.
- ▶ Eine Statintherapie wird bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz Grad III–IV empfohlen.
- ▶ Spätestens beim Abfall der eGFR <30 ml/min ist eine Anbindung beim Nephrologen erforderlich.

Diabetes und Niere



Prof. Dr. Th. Benzing



Chronische Niereninsuffizienz – Pankreastransplantation
Kooperation mit
Universitätsklinikum Köln – Zentrum für Innere Medizin
Nephrologie und Allgemeine Innere Medizin
Transplantationszentrum

Projekt – Pankreastransplantation
- in privilegierter Partnerschaft mit Universitätskliniken Köln

Kardiale Endorganschäden bei Diabetes

Diagnose
Diabetes mellitus



Koronare
Herzkrankheit?
Ekg,
Echo,
Stresstest



Hinweis für KHK positiv:
Kardiologisches Konsil:
Koronarangiographie
Med. Therapie/PCI/OP

Diagnose
Koronare Herzkrankheit



Diabetes mellitus?
Nü.-Glukose
OGTT,
HbA1c,
Nephropathie?



Hinweis für DM positiv:
Diabetologisches Konsil:
Med. Blutzuckersenkung

Pathogenese der Artherosklerose bei Typ 2 Diabetikern

Traditionelle Risikofaktoren

Glukose

Nüchtern-Bz
Pp-Bz
HbA_{1c}
Hypo's

Hypertonie

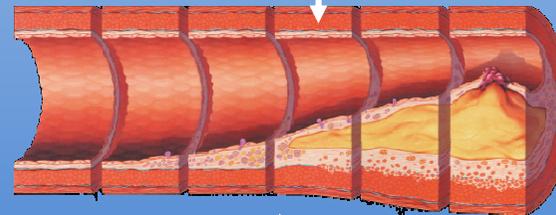
RR

Nephropathie

Albuminurie

Dyslipidämie

LDL (ox LDL)
HDL
Triglyzeride



Atherosklerose

Pathogenese der Arteriosklerose

Insulinresistenz

HOMA
Leptin
Adiponektin
etc.

Betazellstörung

Insulin
Intaktes Proinsulin
Glukagon

Endothelzelle

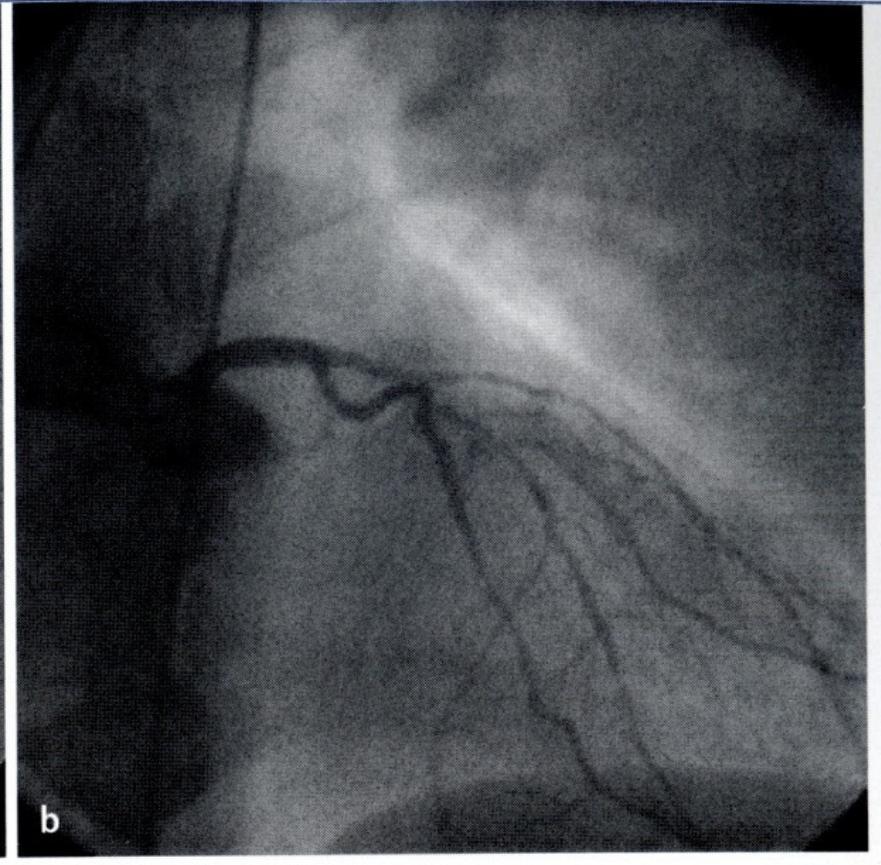
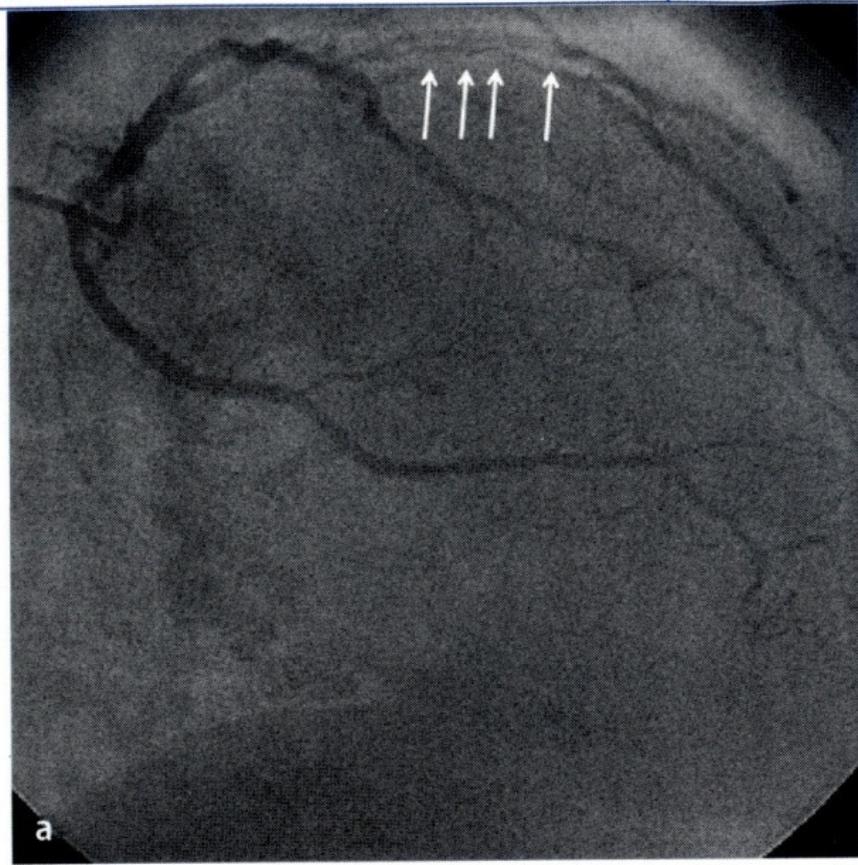
Inflammation

hs-CRP
TNF-alpha
MCP-1
MMP-9
etc.

Nicht-traditionelle Risikofaktoren

Tab. 1 Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus haben ähnliche kardiale Endorganschädigungen und beeinflussen sich gegenseitig negativ

	Linksventrikuläre Hypertrophie	Einschränkung der Koronarreserve	Störung der Endothelfunktion	Myokardfibrose
Arterielle Hypertonie	+	+	+	+
Diabetes mellitus	+	+	+	+
Arterielle Hypertonie + Diabetes mellitus	+++	+	+	++



Tab. 3 Vergleich der verschiedenen medikamentösen Therapieformen hinsichtlich HbA_{1c}, Hypoglykämien und kardiovaskuläre Endpunkte

	HbA _{1c} ^a (%)	Hypogly- kämie	Langzeitstu- dien	Reduktion kardiovasku- lärer Ereignisse
Metformin	-1,0	-	UKPDS, HOME	+ (sekundärer Endpunkt) ^b
Glibenclamid	-0,8	+	UKPDS	- ^b
Insulin		+	UKPDS	- ^b
Glitazone	-1,0	-	PROactive RECORD	+ (sekundärer Endpunkt) - ^c
Gliptine	-0,8	-	-	-
Glukagon-like-Peptid-1-Agonisten	-1,0	-	-	-

^a Für Metformin als Monotherapie, für alle anderen Kombination mit Metformin. ^b Reduktion mikrovaskulärer Ereignisse. ^c Aus Metaanalysen Hinweise für Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse.

Klinische Konsequenzen aus UKPDS Follow-Up, ACCORD, ADVANCE und VADT

Intensive Blutzuckerkontrolle kann nur bei solchen Patienten makrovaskuläre Ereignisse reduzieren, die eine kürzere Diabetesdauer, einen niedrigen HbA1c bei Einschluss und noch keine kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen.

Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes (VADT)

Duckworth et al. N Engl J Med. 2009; 360:129-139

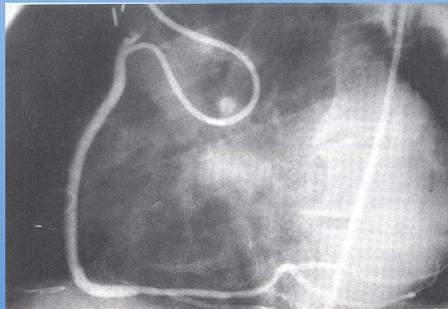
Bei langbestehendem Diabetes mellitus führt eine intensive BZ-Kontrolle nicht zu einer Reduktion makrovaskulärer Endpunkte

Fazit für die Praxis



- ▶ Koronare Herzkrankheit und Typ-2-Diabetes mellitus stellen quasi eine Syntropie dar, wobei sich beide Krankheitsbilder gegenseitig enorm negativ und morbiditätsrelevant beeinflussen.
- ▶ Beim Vorliegen eines Diabetes mellitus muss nach einer koronaren Herzkrankheit gefahndet werden, bei Vorliegen der Diagnose koronare Herzkrankheit nach einem Diabetes mellitus.
- ▶ Beim Vorliegen einer arteriellen Hypertonie sind unbedingt Blutdruckwerte <135/85 mmHg anzustreben.
- ▶ Liegt eine koronare 3-Gefäßkrankheit oder ein komplexer Koronarbefund vor, sollte der Bypassoperation gegenüber der Stenttherapie der Vorzug gegeben werden.
- ▶ Bei Entscheidung für eine Stentbehandlung sollte ein Drug Eluting Stent verwendet werden, um die Möglichkeit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung zu haben.
- ▶ Die antihyperglykämische Therapie beruht weiter auf den Säulen Metformin und Sulfonylharnstoffe.
- ▶ Inwieweit kardiovaskuläre Endpunkte durch die GLP-I-Analoga und DPP-4-Inhibitoren günstig beeinflusst werden, bleibt abzuwarten.
- ▶ Der angestrebte HbA_{1c}-Wert sollte zwischen 6,5 und 7% liegen.

Diabetes und Herz



Prof. Dr. F. M. Baer



St. Antonius Krankenhaus – Herzzentrum Universität Köln

Privilegierte Partnerschaft

Invasive Diagnostik und Therapie

Bildgebende Diagnostik

Kardio-CT – Kardio-MRT

Projekt – herzkranker Diabetiker

Kölner Infarktmodell - KIM

- in privilegierter Partnerschaft mit Universitätskliniken Köln